FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 46

Etude de l'action de la Methyl III Chromone sur les voies biliaires normales et pathologiques de l'homme

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 1er Juin 1956

par

Jean BADETTI

Interne des Hôpitaux

Né le 29 Septembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

MM. MOIROUD, Président.
PIÉRI
LAMY
MONGES
SARLES

IMPRIMERIE SAINT-LAMBERT
24, Rue Saint-Lambert, 24
MARSEILLE
1956

ETUDE DE L'ACTION DE LA METHYL III CHROMONE SUR LES VOIES BILIAIRES NORMALES ET PATHOLOGIQUES DE L'HOMME

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

Etude de l'action de la Methyl III Chromone sur les voies biliaires normales et pathologiques de l'homme

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 1er Juin 1956

par

Jean BADETTI
Interne des Hôpitaux
Né le 29 Septembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

MM. MOIROUD, Président.
PIÉRI
LAMY
MONGES
SARLES

R. UNIV
BIBLIOTHÈQUE
LEBRON

IMPRIMERIE SAINT-LAMBERT
24, Rue Saint-Lambert, 24
MARSEILLE
1956

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : G. MORIN — **Assesseur** : J. DELPHAUT

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, MONGES.

Bibliothécaire : Mlle PERRIN **Secrétaire Principal** : J. COMTE

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie Générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie Clinique et Expérimentale	JOUVE
Chimie Médicale	DERRIEN
Chimie Analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérpaeutique et Chirurgie Expérimentale	De VERNEJOUL
Clinique Dermato-Syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	POURSINES
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine Sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie Chirurgicale	N...
Pathologie Interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Stomatologie	MARONNEAUD
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ROUX

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
DEPIEDS
DESANTI
DONNET
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
MERCIER J.
MOURGUE
PASTOR
PAYAN
TAMALET

AGREGES EN EXERCICE

MM. APPAIX
BERNARD René
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
LAVAL
METRAS
MONGES H.
MOUREN
OLLIVIER
ORSINI
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

AGREGES LIBRES

MM. BERTHIER
DOR
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LAMY
LENA
VAGUE

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Histologie . . . . . M. STAHL

A MES MAITRES.

En hommage respectueux.

Ce travail a été inspiré et dirigé par

Monsieur le Docteur Henry SARLES

Médecin des Hôpitaux

Nous lui en sommes très obligés.

INTRODUCTION

La méthyl-3-chromone est un produit déjà connu en thérapeutique rénale et cardiaque. Ce travail a pour but son étude sur les voies biliaires normales et pathologiques de l'homme.

PLAN

I. — ASPECT CHIMIQUE DE LA METHYL-3-CHROMONE.

II. — RAPPEL DES TECHNIQUES D'EXPLORATION PHARMACODYNAMIQUE DES VOIES BILIAIRES EN INSISTANT PLUS SPECIALEMENT SUR CERTAINES D'ENTRE ELLES QUI ONT ETE CONSTAMMENT EMPLOYEES AU COURS DE CETTE ETUDE.

III. — ETUDE DE L'ACTION DE LA METHYL-3-CHROMONE SUR LES VOIES BILIAIRES NORMALES ET PATHOLOGIQUES DE L'HOMME.

IV. — CONCLUSIONS. — INTERET PRATIQUE DU PRODUIT.

CHAPITRE PREMIER

Aspect chimique de la Methyl III Chromone

1° Composition du produit :

— Méthyl-3-chromone.

2° Formules :

— Formule brute : $C^{10}H^8O^2$.
— Poids moléculaire : 160.
— Cf. C. Mentzer et P. Meunier. *Bull. Soc. Chim. de France* - 1944 - 302 - 305.

La méthyl-3-chromone est obtenue par condensation de l'o-hydroxypropiophénone avec le formiate d'éthyle en grand excès, en présence de sodium métallique. La réaction donne l'hydrate de chromone qui se déshydrate par distillation.

3° Préparation :

La chromone est un produit blanc, d'odeur caractéristique, fondant à 68°, après recristallisation dans le benzène et l'éther de pétrole.

En solution à 2 %, dans l'alcool éthylique, elle présente un spectre dans l'ultra-violet, spectre caractérisé par un maximum à 303 μ et une inflexion à 245 μ.

4° Propriétés :

5° Critères analytiques :

Analyse élémentaire :

C% 75 %.
H% 5 %.

Solubilité. — Très soluble dans l'alcool, l'éther et le benzène. Assez

Point de fusion : 68°.

Dosage par spectrographie dans l'ultra-violet. — On prépare une solution à 2 % dans l'alcool éthylique et on mesure l'intensité de l'absorption à 303 μ. On compare cette intensité d'absorption à celle d'une substance de référence rigoureusement pure.

CHAPITRE II

Rappel

des techniques usuelles d'expérimentation

sur les voies biliaires

Nous avons délibérément renoncé au paragraphe intéressant que constituerait l'expérimentation sur l'animal. C'est en effet une technique difficile, en raison du calibre toujours faible des canaux biliaires. Il faut préparer des sujets avec fistule permanente, qui survivent sans s'infecter et soient suffisamment bien dressés pour que les explorations manométriques soient valables. Bien que le fonctionnement biliaire chez le chat ou le chien ressemble beaucoup à celui de l'homme, en fait, il existe des différences légères mais indiscutables, et il n'est pas possible d'inférer avec certitude de l'expérimentation animale à la physiologie humaine. Par contre, chez l'homme, les diverses techniques de drainage des voies biliaires nous fournissent des moyens d'expérimentation variés. Les méthodes sont nombreuses, assez faciles à réaliser et surtout, fait capital, très près des conditions physiologiques.

I. LE TUBAGE DUODENAL SIMPLE.

Il permet l'étude des différentes biles, du débit oddien, mais ne renseigne pas sur les pressions qui règnent sur les voies biliaires. Or, cette dernière précision est indispensable dans certains cas.

II. LE TUBAGE DUODENAL MINUTE.

Il constitue un progrès sur le précédent, mais c'est là encore une méthode incomplète qui renseigne avec inexactitude sur le fonctionnement du sphincter d'Oddi.

III. L'ANGIOCHOLOGRAPHIE.

Elle est aussi très employée. Isolément, elle apporte des renseignements fort intéressants : nous n'en voulons donner pour preuve que la mise en évidence de l'action spamogène de la morphine, par comparaison des clichés radiographiques avant et après l'injection de celle-ci. En association avec la manométrie, elle constitue un moyen d'investigation très complet.

IV. TECHNIQUES AMERICAINES DE MESURE DE PRESSION ET DE DEBIT.

Les Anglo-Saxons ont les premiers utilisé :

— soit une simple mesure de la pression des voies biliaires en branchant le drain vésiculaire ou le drain cholédocien sur un manomètre ;

— soit une mesure du débit à pression variable, avec une fiole de Murphy ;

— soit une mesure de la résistance oddienne (malade cholécystédomisé, drain cholédocien, mesure de la pression à laquelle s'établit l'écoulement).
(Bergh G.-S. (n° 1).

V. RADIOMANOMETRIE BILIAIRE DE CAROLI (N° 2)

De Caroli (n° 2).

Cette technique que nous avons constamment utilisée pour ce travail est exposée en détail dans l'article de Caroli et dans la thèse de son élève Debouvry (n° 3). Nous le résumons brièvement ici.

Principe : « C'est une opération jumelée, associant angiocholographie et contrôle manométrique ».

L'appareil est constitué par un flacon de Mariotte, mobile, qui permet la perfusion du liquide à pression constante. Sur le tube de perfusion est branché un manomètre à eau qui renseigne sur la tension régnant dans les voies biliaires.

L'expérimentation ne peut se faire que sur des sujets opérés présentant un drainage des voies biliaires (drain de Kehr, sonde de Pezzer). Les voies biliaires sont injectées sous une pression facilement mesurable et dont le niveau est automatiquement compensé et entretenu, quel que soit le débit.

Avant de commencer l'expérience, on vérifie l'étanchéité du système et son bon fonctionnement. L'appareil doit être entièrement purgé d'air.

En principe, le malade doit être à jeun, en position demi-assise, bien installé, en résolution musculaire. On fera en sorte qu'il évite tout mouvement, on l'aurait fait uriner au préalable ; on écartera de lui tout facteur qui pourrait être à l'origine d'une agression d'ordre affectif ou intellectuel.

Le produit de contraste sera un liquide non irritant, de viscosité aussi faible que possible, à une température voisine de celle du corps (Ténébryl, Diodone). On règle la position 0 du manomètre, en sorte qu'elle soit au niveau du plan horizontal correspondant au plan du cholédoque et de l'orifice papillaire : en pratique, ce plan horizontal est situé à égale distance des deux plans horizontaux tangents aux parois antérieure et postérieure de l'abdomen.

On ouvre alors le robinet de perfusion et on cherche patiemment à établir la pression minima nécessaire pour le remplissage de la vésicule. Pour cela, on élève très lentement la pression de perfusion, en suivant sous radioscopie la progression de la substance opaque.

Dans le cas d'un malade porteur d'une sonde vésiculaire par exemple, on notera successivement :

— la pression de remplissage vésiculaire,

— la pression de passage du col vésiculaire et du début du canal cystique (elle est de 2 à 4 cm. supérieure à la pression de remplissage vésiculaire) ;

— la pression de remplissage de la voie biliaire principale ;

— la pression de passage de l'orifice cholédoco-duodénal « en règle quand on a franchi le sphincter vésiculaire, il ne doit pas être besoin de pression supplémentaire pour franchir le sphincter d'Oddi ; d'ailleurs, ce sont bien bien plus que des chiffres absolus, *des données relatives* qui doivent permettre d'apprécier un état normal ou suffisamment normal des voies biliaires. »

Simultanément, pour chacune de ces différentes pressions, on prend une série de clichés successifs. Ces clichés successifs sont tout particulièrement indiqués dans l'appréciation du franchissement du défilé intramural. « On observe dans le trajet intramural tout un jeu fonctionnel réalisant, pour une même pression, des images très différentes ».

Enfin, on ferme la perfusion et l'on note que la pression baisse dans le manomètre jusqu'à un niveau stable, normalement égal à la pression de remplissage initial. Cette pression ainsi obtenue est, par définition, la *pression résiduelle*. On étudie alors les images radiologiques qui lui correspondent.

RESULTATS :

— *Le passage intramural* se fait sous une pression de perfusion variant entre 10 et 15 cm.

— *La détermination* de la pression de franchissement du col vésiculaire est assez difficile et très théorique : elle ne peut donner que des valeurs relatives, car le zéro du manomètre se rapporte au plan du cholédoque et non du canal cystique. Néanmoins, le chiffre de 20 cm. peut être considéré comme une pression normale maxima.

Mais ce qui compte surtout, c'est la valeur relative des chiffres de pression. Quand les voies biliaires sont complètes, pour franchir le défilé cholocystique, il ne doit pas être nécessaire de distendre la vésicule et, dans tous les cas, la pression de passage cholédoco-duodénale ne doit pas être plus grande que la pression nécessaire pour franchir le cystique.

Le trajet terminal du cholédoque est toujours d'un calibre inférieur à celui de la voie biliaire principale dans son ensemble.

Ce rétrécissement normal est dû à la tonicité du sphincter. « Il ressemble à sa terminaison à la flamme d'une bougie dont la pointe est en bas et à droite ».

— *Le calibre normal des voies biliaires* est d'une détermination difficile :

— cystique ..... 2 à 3 m/m
— cholédoque ..... 3 à 6 m/m

RADIOMANOMETRIE BILIAIRE DE MALLET-GUY

La méthode radiomanométrique de Mallet-Guy est différente. L'auteur injecte en effet, d'emblée, les voies biliaires sous une pression élevée : 40 cm. en moyenne, donc dans des conditions non physiologiques, génératrices de spasmes. Le manomètre est ici pourvu d'un système d'enregistrement graphique et l'on étudie après l'arrêt de l'injection, le retour à la pression résiduelle en fonction du temps (Mallet-Guy - exploration des voies biliaires) (n° 4).

VI. LES EPREUVES FONCTIONNELLES.

Elles sont destinées à compléter les méthodes précédentes ; en pratique, on peut les grouper en deux chapitres principaux :

A) Etude de la douleur provoquée

Elle prend tout son intérêt lorsque, à l'intervention, les voies biliaires apparaissent normales. Cette douleur provoquée s'obtient par élévation progressive de la pression de perfusion ; elle débute par une gêne douloureuse, une pesanteur épigastrique qui s'accentue et, bientôt, ressemble au syndrome douloureux éprouvé par le malade au cours de ses crises antérieures. Elle confirme le chirurgien dans son diagnostic et justifie l'intervention. Il est à noter que le siège de la douleur provoquée est à l'épigastre dans la quasi-totalité des cas. De son côté, Ivy a insisté sur la valeur séméiologique du blocage respiratoire au cours de cette épreuve.

La douleur provoquée apparaît pour une pression de perfusion de l'ordre de 25 cm. environ. Ce chiffre peut être considérablement augmenté dans certains cas pathologiques.

B) Epreuve fonctionnelle médicamenteuse

De multiples travaux, tant étrangers que français, ont été consacrés par de nombreux auteurs à la plupart des agents pharmacodynamiques : morphine, atropine (nitrite d'amyle), téophylline... Ils permettent d'analyser de façon précise la part fonctionnelle qui revient à certains aspects de rétrécissement affectant soit le col vésiculaire, soit le sphincter d'Oddi, dissociant ainsi l'image organique de l'image fonctionnelle. Ces épreuves permettent aussi d'éliminer une fausse image de calculs ; mais une épreuve dilatatrice positive ne saurait écarter, de façon irréfutable, le caractère organique d'une lésion du cholédoque terminal ou du col vésiculaire. Cette discrimination entre lésion organique et trouble fonctionnel est très difficile à faire si les troubles sont légers ; de plus, la légion organique entretient le trouble fonctionnel qui est lui-même à la base de la lésion organique.

Tous les clichés en série obtenus au cours de la radiomanométrie, sous une pression de perfusion strictement constante, sont parfaitement comparables entre eux et même superposables à 1 mm. près. On peut donc attribuer, à coup sûr, à l'agent pharmacodynamique les modifications de forme qui apparaissent consécutivement à l'injection de la substance médicamenteuse.

De plus, en dehors des modifications du calibre des voies biliaires, d'autres modifications radiologiques viennent témoigner en faveur de l'efficacité du produit : ainsi, après une injection d'atropine, on constate :

1° Une béance plus grande de tout le trajet intramural et de la zone sphinctérienne ;

2° Une augmentation très nette du débit de perfusion ;

3° Les images de fermeture sur les clichés en série deviennent de plus en plus rares ;

4° Une augmentation du calibre duodénal (D2 surtout).

L'association des épreuves fonctionnelles aux techniques radiographique et manométrique, permet un contrôle élégant et rigoureux des résultats obtenus par l'emploi isolé de chacune de ces méthodes.

VII. EPREUVE CLINIQUE :

L'épreuve clinique est l'achèvement de l'étude pharmacologique d'un produit. Dans le cas qui nous intéresse, nous rechercherons l'action sédative de la méthyl-3-chromone sur le syndrome douloureux de la colique hépatique. Toutefois, cette épreuve clinique n'est valable qu'à condition de respecter les deux principes suivants :

1° Avoir un diagnostic précis : on ne doit retenir que des sujets souffrant de coliques hépatiques certaines et dûment contrôlées au préalable ;

2° Il faut pouvoir observer ses malades, non seulement au cours de l'accès douloureux, mais encore les suivre longtemps après, afin de pouvoir déterminer la durée de l'action du produit, afin de déceler l'apparition de réactions secondaires toujours possible et noter, éventuellement, la disparition de l'effet du produit au bout d'un temps plus ou moins long.

*
* *

Dans notre étude, nous n'avons pas mis au point de techniques à proprement parler, nouvelles ; nous avons choisi, parmi les méthodes précitées, celles qui nous paraissaient le mieux convenir. Nous avons cherché à réaliser chez un même malade, et dans la mesure du possible, le plus grand nombre de ces épreuves, afin d'obtenir par des résultats concordants, une démonstration univoque de l'action de la méthyl-3-chromone.

Nous avons successivement employé :

— la technique radiomanométrique qui visualise les modifications de l'évacuation duodénale sous l'influence de la méthyl-3-chromone ;

— dans quelques cas, cette méthode nous a permis des observations de modification concomittante de l'opacification du canal de Wirsung ;

— la technique de perfusion permettant une évaluation du débit sous pression constante, dans les voies biliaires, avant et après méthyl-3-

chromone et, d'autre part, une appréciation des modifications des courbes de pression après une hyperpression provoquée dans ces mêmes conditions ;

— enfin, nous avons tenté d'évaluer la participation respective dans ces modifications de débit et de pression des sphincters d'une part et, d'autre part, de la musculature générale de l'arbre biliaire, afin de préciser si la méthyl-3-chromone agissait sur l'ensemble de la fibre lisse des canaux biliaires ou si son action était élective sur les sphincters ;

— chaque fois que cela a été possible, nous avons recherché si les sphincters d'Oddi et de Lutkens bénéficiaient, dans une égale mesure, de l'action de la méthyl-3-chromone ;

— un chapitre particulier est consacré à la comparaison de l'efficacité sur les voies biliaires de l'atropine, produit classique, à celle de la méthyl-3-chromone, produit neuf ;

— cette étude s'achève sur une épreuve thérapeutique. La méthyl-3-chromone est-elle capable d'atténuer et même de faire disparaître le syndrome douloureux de la colique hépatique ?

A. TECHNIQUE D'ETUDE RADIOLOGIQUE.

Il nous a paru préférable de travailler sur des sujets à jeûn depuis la veille, ou tout au moins en dehors des périodes d'activité digestive. Dans l'ensemble, nous n'avons pas noté de différence considérable, à condition toutefois de ne pas opérer dans les trois heures qui suivent les repas.

On installe le malade sur la table radiologique, en sorte qu'il soit détendu et à son aise, sans souci et sans peur ; nous le rassurons, au préalable, par quelques explications.

Ces précautions sont utiles pour obtenir de bonnes conditions d'expérimentation.

Le liquide opaque de contraste est une solution de Diodone à 20 %, solution peu concentrée, sans retentissement appréciable sur la physiologie des voies biliaires. On l'utilise à une température de 20 à 25°. Le débit de perfusion est toujours lent et, de ce fait, l'écart de température peut être considéré comme négligeable.

La perfusion est faite à travers une sonde posée par le chirurgien dans la vésicule, tantôt dans le cholédoque de sujet cholécystectomisé ou cholécystostomisé. Il est capital de maintenir une pression de perfusion strictement constante ; nous avons toujours observé un temps de latence de 10 jours minimum entre l'intervention chirurgicale et la radiomanométrie. Nous disposons de l'appareil de Fourès, dérivé de celui de Caroli, appareil facile à manipuler et à stériliser.

On cherche à obtenir une pression de perfusion permettant d'injecter le cholédoque sans passage oddien ; ceci est facile à réaliser quand il existe un obstacle au niveau du sphincter : il suffit, pour ce faire, d'augmenter progressivement, et très lentement, la pression de perfusion et de

suivre sous écran le cheminement de la substance opaque. Quand le sphincter est normal, et à plus forte raison après sphinctérectomie, le liquide passe rapidement dans le duodénum et il est impossible d'obtenir l'opacification isolée du cholédoque.

Comme il existe des variations spontanées notables du tonus des voies biliaires, il faut, pour éviter cette cause d'erreurs, prendre plusieurs clichés et les examiner au négatoscope avant toute injection de méthyl-3-chromone. Cette précaution observée, on administre la méthyl-3-chromone par voie intramusculaire. On prend plusieurs clichés, respectivement à la deuxième, cinquième, dizième et quinzième minute ; parfois, une dernière image à la vingtième minute. On procède ensuite à leur étude comparative.

1° Cas facile :

avant l'injection de méthyl-3-chromone : pas d'opacification duodénale ;

après l'injection de méthyl-3-chromone :

— le duodénum apparaît : le produit a agi ;

— le duodénum n'apparaît pas : le produit n'a pas agi.

2° Cas de difficulté croissante :

a) Si le duodénum est déjà faiblement opacifié avant l'injection de méthyl-3-chromone, on peut encore, par une comparaison attentive des clichés, se rendre compte de l'action des produits ;

b) en cas d'injection d'emblée importante du duodénum, cette évaluation est plus difficile.

Cette méthode radiologique est une méthode qualitative qui ne donne pas une appréciation chiffrée de l'action du produit à l'étude. Mais elle permet une localisation relative du lieu d'action du produit. Le calibre du cholédoque et de la vésicule est, en effet, fonction non seulement du tonus de leur portion non sphinctérienne, mais de la résistance à l'évacuation (tonus sphinctérien) et du débit de perfusion (sécrétion physiologique de bile, perfusions expérimentales). Une dilatation de ces organes, accompagnée d'une augmentation des passages sphinctériens, traduirait une hypotonie diffuse de la vésicule, du cholédoque et des sphincters. L'absence de modifications des contours nous permettra d'affirmer l'absence de variation du tonus des fibres lisses, cholédoco-vésiculaires et l'incidence exclusive sur les portions sphinctériennes du produit à l'étude.

Il est à noter qu'une diminution modérée du volume du cholédoque ou de la vésicule ne doit pas être interprétée comme traduisant une contraction propre de ces organes si l'écoulement du liquide opaque dans le duodénum, nul au départ, se déclenche après l'injection du produit. Cette diminution de surface radiologique traduit simplement une amélioration de l'écoulement.

En résumé, action pharmacodynamique facile à affirmer par comparaison des clichés, avant et après injection, en tenant compte des variations :

— de l'opacification du duodénum,

— de l'opacification du canal de Wirsung,

— du calibre des voies biliaires.

B. TECHNIQUE D'ETUDE DU DEBIT DE PERFUSION A PRESSION CONSTANTE, DANS LES VOIES BILIAIRES AVANT ET APRES INJECTION DE METHYL-3-CHROMONE.

Nos malades ont toujours été étudiés dans les mêmes conditions. Ici encore, l'influence des repas ne nous semble pas d'une grande importance.

L'expérimentation est faite au lit du malade, en plaçant celui-ci dans les circonstances d'examen les plus favorables ; nous les avons déjà exposées plus haut : position confortable, relaxation musculaire aussi complète que possible, ambiance de calme, autant de précautions utiles chez des sujets émotifs... La perfusion est établie, grâce à un drain de Kher cholédocien ou une sonde de Pezzer vésiculaire. Le liquide employé est le sérum physiologique ; la pression de perfusion est maintenue strictement constante durant toute la durée de l'expérience ; on élève progressivement l'appareil perfuseur jusqu'à obtenir un chiffre de pression permettant l'écoulement le plus faible possible, quelques bulles à la minute. Ce débit minimum, que nous qualifierons volontiers de débit-seuil de perfusion, est plus ou moins important, selon l'état normal ou pathologique du sphincter. La pression de perfusion est, de son côté, une pression juste supérieure à la pression résiduelle.

Le débit est chiffré d'une façon extrêmement simple en comptant les bulles qui se dégagent par minute dans le flacon de Mariotte ; il est indispensable d'étudier ce débit pendant 10 à 20 minutes environ avant l'injection de méthyl-3-chromone.

Ce délai est nécessaire pour éviter certaines causes d'erreur.

1° *Les variations cycliques physiologiques* du tonus du sphincter d'Oddi qui se retrouvent d'ailleurs au niveau de tout muscle lisse ;

2° *Les variations parasites* dues :

— aux contractions abdominales : placer le malade en position de relaxation, lui demander de ne pas bouger pendant toute la durée de l'examen ;

— à une stimulation locale par distension : en réalisant l'expérimentation avec autant de douceur que possible, en évitant les brusques élévations de pression au début de l'expérimentation, lors de la recherche du débit-seuil de perfusion en particulier ;

— à une stimulation réflexe à partir de différents points du tractus digestif, de la moelle, des centres supérieurs ;

— plus particulièrement à certains facteurs psychiques qui nous ont paru capables de fausser complètement l'expérimentation. Chez certaines malades, femmes anxieuses et émotives, présentant une hypertonie oddienne, des modifications très importantes du débit de perfusion nous paraissent dues à ces facteurs psychiques.

OBSERVATION IV :

Lors d'une première manométrie pratiquée chez cette femme, notre attention était attirée par une accélération importante du débit de perfusion se produisant immédiatement après la piqûre de méthyl-3-chromone, sans respect pour le temps de latence nécessaire à la diffusion du produit dans l'organisme.

La courbe de débit d'ailleurs reste très irrégulière pendant tout le temps que dure l'épreuve, traduisant des variations importantes du tonus des voies biliaires qui nous parurent d'autant plus anormales qu'avant l'injection nous étions arrivés à stabiliser le débit de perfusion à 1 ou 2 minutes sans difficulté.

Nous avons alors décidé de faire une nouvelles radiomanométrie le lendemain, afin de déceler le rôle possible du simple fait de piquer cette malade, dont nous avions remarqué l'hyperémotivité et l'instabilité, en l'interrogeant sur sa vie familiale et sociale. Nous sommes allés plus loin : à l'insu de la malade, nous avons mimé la piqûre ; dans les premières secondes qui suivent cette pseudo-injection, accélération importante du débit de perfusion persistant pendant 2 minutes. Peu après nous pratiquons une injection d'atropine qui donne presque aussitôt une augmentation du débit, augmentation toutefois moins nette que précédemment.

Il est impossible d'attribuer au produit injecté un rôle dans ces variations de débit, vue l'absence du temps minimum nécessaire à sa diffusion dans l'organisme (au cours de cette expérience, nous avions bien veillé à ne pas mobiliser la malade, afin de ne pas faire varier la pression de perfusion).

De nombreuses observations sont venues confirmer l'importance de ces facteurs psychiques.

Ces variations accidentelles de débit sont reconnaissables à leur caractère irrégulier, fugace et bien différent de l'action soutenue et homogène produite par les agents pharmacodynamiques.

En résumé, on note le débit spontané pendant 20 minutes environ. On le reporte sur un graphique. On injecte le produit à étudier et on continue l'établissement de la courbe de débit pendant les 20 à 30 minutes qui suivent.

Les courbes de débit de perfusion renseignent essentiellement sur le tonus des sphincters. Pour éliminer la cause d'erreur que constitueraient des modifications éventuelles du volume vésiculaire ou cholédocien au cours des expériences, il est utile de vérifier qu'il n'y a pas de variation de volume de ces voies biliaires. A cet effet, on confirme cette technique par une épreuve radiomanométrique avant et après injection de méthyl-3-chromone.

C. TECHNIQUE D'ETUDE DES COURBES DE PRESSION DANS LES VOIES BILIAIRES APRES UNE HYPERPRESSION PROVOQUEE, AVANT ET APRES METHYL-3-CHROMONE : ETUDE DES PRESSIONS RESIDUELLES.

Nous nous plaçons dans les mêmes conditions qu'au chapitre précédent. Le liquide employé est ici encore le sérum physiologique. La technique est la suivante : on détermine la pression de perfusion la plus élevée possible, sise immédiatement au-dessous du seuil de pression douloureuse. Ce seuil douloureux, chez les sujets normaux, est, en général, aux alentours de 25 cm. ; il est plus élevé dans certains cas pathologiques par une sorte d'accoutumance à la douleur, en particulier lorsqu'il y a un obstacle à l'écoulement de la bile (calculs, sclérose sphinctérienne). Ce fait est très bien étudié dans la thèse de Debouvry.

L'appareil perfuseur est laissé pendant toute l'expérience à la pression choisie (de 25 à 40 cm. selon les cas). On laisse perfuser 30 secondes. Au bout de ce temps, on ferme le robinet de perfusion et, toutes les cinq secondes, on note la pression donnée par le manomètre branché en dérivation sur le drain. La pression se stabilise bientôt à un niveau définitif qui est la pression résiduelle.

La rapidité de chute de la pression d'une part et, d'autre part, le chiffre de la pression résiduelle, sont en rapport surtout avec le tonus sphinctérien. Pour éliminer le rôle d'une distension ou d'une contraction active de la vésicule et du cholédoque, il est indispensable, là encore, de vérifier par l'épreuve radiomanométrique qu'il n'existe pas de modifications du calibre de ces organes à la suite de l'injection du produit à l'étude.

Les variations spontanées du tonus que nous avons signalées plus haut, nécessitent l'établissement de plusieurs séries de courbes (5 dans chacune de nos expériences) avant l'injection du produit ; ce qui, compte tenu des pertes inévitables de temps, permet d'étudier le sujet pendant un quart d'heure environ. On injecte alors le produit et on relève à nouveau des courbes de pression à la deuxième, cinquième, dixième, quinzième et vingtième minute.

Comme dans le paragraphe précédent, nous avons encore noté des variations spontanées du tonus. Chez des femmes anxieuses et très émotives, certains facteurs psychiques modifient notablement l'aspect des courbes : telles ces deux malades à qui nous avions demandé, au cours de l'expérimentation, de nous décrire leur douleur avant l'intervention. Cette simple évocation a entraîné immédiatement des modifications notables de la courbe de pression que nous étions en train d'établir.

1° Brusque ascension persistante ;

2° Diminution de la vitesse de chute.

Chez cet autre malade pusillanime, les trois premières courbes s'abaissaient rapidement et régulièrement. La simple vue de la seringue préparée pour l'injection de méthyl-3-chromone a entraîné, au cours de l'établissement de la courbe IV, l'apparition d'un ressaut brusque et durable, traduisant une hyperpression réflexe généralisée des voies biliaires.

Il s'agit d'une sorte de réflexe conditionné : la malade ayant reçu, peu de temps, auparavant, une série d'injections intramusculaires très douloureuses d'extraits hépatiques.

D. ESSAIS DE DETERMINATION DU SIEGE EXACT DE L'ACTION DE LA METHYL-3-CHROMONE SUR LES VOIES BILIAIRES.

La comparaison entre les clichés radiomanométriques, d'une part, et les courbes de débit et de pression, d'autre part, nous permettra de dire si la méthyl-3-chromone agit sur les portions sphinctériennes ou non sphinctériennes des voies biliaires : contraction ou dilatation de la vésicule et de l'hépato-cholédoque.

A cet effet, rappelons qu'à la pression constante où sont réalisées nos expériences, une diminution modérée de la surface de projection de la vésicule et du cholédoque, si elle s'accompagne d'une augmentation importante de l'évacuation de ces organes, par l'ouverture sphinctérienne, ne signifie nullement que la vésicule ou le cholédoque se soit contracté, mais que la levée d'un obstacle leur a permis, grâce à leur élasticité, de reprendre un calibre normal.

ACTION SUR LE SPHINCTER D'ODDI : Elle est facile à démontrer chez les sujets cholécystectomisés et porteurs d'un drain de Kehr.

ACTION SUR LE SPHINCTER DE LUTKENS : Elle est plus difficile à mettre en évidence ; en effet, l'évacuation de la vésicule est conditionnée par deux sphincters, l'un immédiat : le sphincter de Lutkens ; l'autre plus éloigné, mais tout aussi important : le sphincter d'Oddi. L'atteinte pathologique de l'un comme de l'autre retentira sur la cholécyste.

Comme cela a déjà été fait, on peut déterminer l'action pharmacodynamique d'une substance donnée sur le canal cystique, en étudiant radiologiquement le cheminement et les arrêts du liquide opaque de contraste. Par contre, l'étude des courbes de débit et de pression chez des malades porteurs de sonde de Pezzer vésiculaire, ne permet pas de discréminer entre l'action sur le sphincter de Lutkens et l'action sur le sphincter d'Oddi. Il est, pour cela, nécessaire de disposer d'un malade présentant une double intubation : sonde Pezzer vésiculaire et drain de Kher cholédocien. Dans ces conditions, l'étude du débit de perfusion par l'intermédiaire de la sonde de Pezzer, le drain de Kher étant ouvert pour éliminer le sphincter d'Oddi, renseigne électivement sur le sphincter cystique. La variété du recrutement hospitalier de nos malades nous a permis de réaliser ces conditions d'expériences.

E. TECHNIQUES DE L'ETUDE CLINIQUE DE L'ACTION DE L'AGENT PHARMACODYNAMIQUE SUR LE SYNDROME DOULOUREUX DE LA COLIQUE HEPATIQUE.

C'est la dernière des méthodes que nous allons envisager.

Nous n'avons retenu dans cette étude que des cas de coliques hépatiques certaines, survenant en milieu hospitalier.

CONCLUSIONS.

Une étude pharmacodynamique précise d'une drogue ne peut être réalisée qu'en associant les différentes épreuves dont nous venons de parler (radiomanométrie, étude du débit de perfusion, mesure des pressions, etc...).

L'étude de l'action de la drogue sur le sphincter d'Oddi est facile lorsqu'on dispose d'un malade présentant un drainage par drain de Kehr. Sur la vésicule et sur le sphincter de Lutkens, il faut une double intubation vésiculaire et choledocienne, bien que déjà, à elle seule, la progression radiologique de la substance de contraste permette de se faire une bonne idée du fonctionnement de la voie biliaire accessoire, lorsqu'on perfuse par la sonde de Pezzer.

Il resterait à dire un mot d'une technique encore peu répandue, mais pleine de promesses : nous voulons parlons du radio-cinéma. Caroli déjà, dans la *Semaine des Hôpitaux* (Paris, 1946), insistait sur la nécessité de faire, pour une même pression de perfusion, un grand nombre de radiographies, mettant ainsi en évidence des images très diverses, traduisant le fonctionnement des voies biliaires. Il est certain que le radio-cinéma apportera un document plus lisible et plus vivant de la motricité des voies biliaires.

CHAPITRE III

Etude de l'action de la Methyl III Chromone sur les voies biliaires normales et pathologiques de l'homme

Nous avons étudié l'action de la méthyl-3-chromone sur des voies biliaires normales et sur des voies biliaires pathologiques, afin de préciser si ce produit a un effet spasmolytique utilisable en thérapeutique.

Notre matériel d'études comprend des malades atteints de diverses affections cholédociennes ou vésiculaires : oddites primitives, oddites secondaires à une lithiase vésiculaire cholédocienne, cholédoque sphinctérectomisé par section endo-duodénale de la papille, dyskinésie vésiculaire. Par ailleurs, nous avons étudié des sujets dont les voies biliaires étaient normales.

Tous ces sujets étaient porteurs de sonde vésiculaire ou cholédocienne permettant l'application de la technique radiomanométrique biliaire de Caroli. Nous avons cherché à contrôler l'action de la méthyl-3-chromone par des techniques diverses, en observant :

1° Radiologiquement, l'évacuation duodénale des voies biliaires avant et après l'injection du produit ;

2° Le débit de perfusion par la sonde cholédocienne ou vésiculaire, avant et après l'injection du produit ;

3° En comparant les courbes de retour à la normale de la pression dans les voies biliaires, en fonction du temps, après une hypertension provoquée artificiellement (étude de la pression résiduelle) ;

4° En étudiant l'action du produit sur le reflux de bile dans le canal de Wirsung.

Outre l'expérimentation radiomanométrique et manométrique simple de la méthyl-3-chromone, nous avons recherché son action sédative au cours de coliques hépatiques certaines chez des malades non opérés.

A. ETUDE RADIOLOGIQUE DE L'EVACUATION DUODENALE SOUS L'INFLUENCE DE LA METHYL-3-CHROMONE :

Nous avons employé la technique suivante : une première radiomanométrie évalue le degré d'atteinte des voies biliaires, une deuxième radiomanométrie permet l'étude de l'action du produit. L'appareil de perfusion est celui de Caroli, modifié par Fourès. Le liquide opaque aux rayons X est une solution de Diodone à 20 %. Les résultats sont les mêmes chez un sujet à jeun ou ayant mangé trois heures auparavant. On recherche une pression de perfusion permettant d'injecter le cholédoque avec une évacuation duodénale nulle ou minime. La pression de perfusion est maintenue constante pendant toute la durée de l'expérience. Deux ou trois clichés pris à 5 minutes d'intervalle, donnent une idée du débit oddien avant l'injection du produit à l'étude. Puis administration intramusculaire

de 20 cg. de méthyl-3-chromone. On prend cinq nouveaux clichés, respectivement à 2 minutes, 5 minutes, 10 minutes, 15 minutes et 20 minutes après l'injection.

Nos malades étaient porteurs, les uns de drainage cholédocien (drain de Kehr), les autres d'un drainage vésiculaire (sonde de Pezzer).

a) Papillites primitives

OBSERVATION I :

HISTOIRE CLINIQUE :

Malade présentant une oddite primitive avec cysticite, chez qui on a pratiqué une cholécystectomie suivie d'un drainage de Kehr.

— *La radiomanométrie* a été pratiquée 15 jours après l'intervention.

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion est de 8 bulles par minute, on prend une série de clichés radiographiques qui ne montrent aucune opacification du duodénum.

Après méthyl-3-chromone, il y a une accélération du débit de perfusion qui passe progressivement à 16 bulles/minute, puis, à 16, 32, 32, 34, 34, 29 ; à la 14e minute le débit est encore de 34 bulles/minute. Sur les clichés radiographiques de la 2e, 5e, 10e et 15e minute, on constate une évacuation duodénale encore modérée sur le premier cliché, mais qui s'affirme et augmente nettement sur les autres radios.

OBSERVATION II :

HISTOIRE CLINIQUE :

Il s'agit d'une femme âgée ayant une angiocholite ictérigène (coliques hépatiques, frissons, clochers fébriles).

— *Intervention* : Fistule cholédoco-duodénale spontanée au cours d'une papillite primitive avec cysticite. On pratique une cholécystectomie, une fermeture de la fistule duodénale. On pose un drain de Kehr.

— *Radiomanométrie :*

Avant méthyl-3-chromone, les clichés ne montrent pas d'opacification duonénale 15 minutes après le début de la perfusion.

Après méthyl-3-chromone, les clichés montrent que l'opacification duodénale modérée à la 2e minute devient importante de la 5e à la 15e minute (arrêt de l'expérience).

Voici donc deux malades présentant une papillite primitive qui ont été cholécystectomisées et chez qui nous avons pu, grâce à un drainage de Kehr, étudier les modifications du fonctionnement oddien sous l'influence de la méthyl-3-chromone.

Les résultats sont nets et concordants : alors que l'on n'observait aucun passage duodénal avant l'injection de la méthyl-3-chromone, 2 minutes 30'' après celle-ci, le liquide opaque passait dans le duodénum, puis l'opacification duodénale s'accentuait et persistait jusqu'à la fin de l'expérience.

b) Papillites secondaires

OBSERVATION III :

HISTOIRE CLINIQUE :

Malade ayant présenté en Décembre 1954 une crise douloureuse de l'hypochondre droit avec vomissements. Puis sub-ictère, amaigrissement. L'examen révèle un point de Murphy douloureux. Au tubage duodénal : absence de bile B. Radiologiquement : lithiase vésiculaire évidente.

— *Intervention :* Cholécystectomie et drainage de Kehr chez une femme atteinte de lithiase vésiculaire avec papillite intense.

— *Deux radiomanométries* ont été pratiquées un mois après l'intervention.

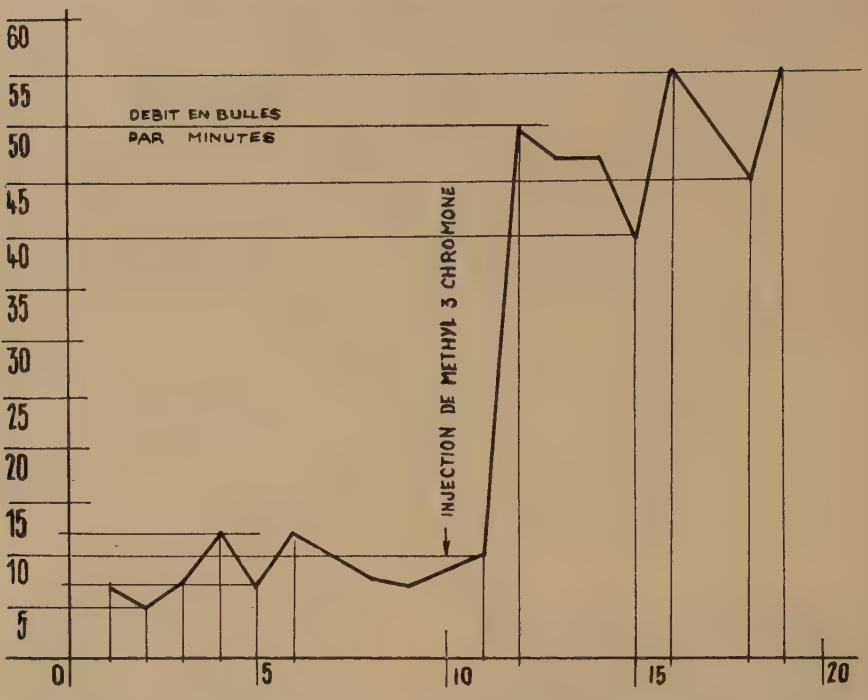
— 1re *Radiomanométrie :*

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion de la substance opaque est de 3 bulles/minute sous une pression de perfusion de 16 cm., et ceci pendant 5 minutes. Arrêt spontané de la perfusion à ce moment qui ne repart que sous une pression de 27 cm. avec un débit faible de 4 bulles/minute. Radiologiquement, on ne constate pas d'opacification duodénale.

Après méthyl-3-chromone, le débit est de 4 bulles/minute durant les 3 minutes qui suivent l'injection, puis s'accélère progressivement pour être de 7 bulles à la 5e minute, de 12 bulles à la 7e minute, puis de 10 bulles à la 10e minute, bien que l'on ait alors abaissé la pression de perfusion à 22 cm. Radiologiquement, on ne constate aucune opacification duodénale avant la 5e minute ; ensuite apparaît une injection progressive de la papille et du duodénum visible sur le cliché pris 5 minutes après.

Papillite secondaire. Pression de perfusion 16 cm. Cliché tiré avant l'injection de Méthyl-3-Chromone. Le duodenum n'est pas injecté.

5 minutes après injection de Méthyl-3-Chromone. Injection correcte du duodenum. Reflux insignifiant dans le canal de Wirsung. Minime reflux gastrique (perfusion 16 cm.). Pas de dilatation du cholédoque par rapport au cliché 1.



Obs. 3 — (Papillite secondaire à une lithiase vésiculaire). Augmentation considérable du débit après Méthyl-3-Chromone (perfusion par drain de Kern cholédocien après cholécystectomie).

Cette opacification s'accentue pour devenir maxima sur le dernier cliché (pression 22 cm.).

2° *Radiomanométrie* : Elle est pratiquée dix jours après la précédente.

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion est lent et irrégulier, sous une pression de perfusion de 16 cm. On prend deux clichés à quelques minutes d'intervalle sur lesquels l'on remarque un cholédoque très dilaté, un léger passage duodénal avec petit reflux dans le canal de Wirsung qui est lui-même dilaté, la papille est restée invisible.

Après méthyl-3-chromone, le débit de perfusion s'accélère progressivement pour se stabiliser bientôt à 25 bulles/minute. Radiologiquement, on constate sur les clichés pris après méthyl-3-chromone, un duodénum qui s'injecte mieux, un reflux plus important dans le canal de Wirsung, la papille se dessine, mais reste toutefois imprécise, et n'apparaît que sur le cliché suivant bien imprégnée, constamment et largement béante. Le reflux dans le canal de Wirsung diminue progressivement. Le spasme médio-duodénal, visible sur tous les clichés antérieurs, persiste en s'atténuant : il a disparu sur le dernier cliché.

OBSERVATION IV :

Histoire clinique :

Ce malade entre à l'hôpital pour une crise douloureuse de l'hypochondre droit, accompagnée de frissons et de température. La crise est calmée par une injection intra-veineuse d'un produit non précisé.

La fièvre tombe au bout de 6 jours. A l'examen, douleurs de l'hypochondre droit et de la région épigastrique. Le foie est dans ses limites, la vésicule non perçue. Crises analogues se répétant depuis 6 à 7 ans.

— *Intervention* : Ablation d'une vésicule calculeuse ; ablation de calculs du bas cholédoque mis en évidence lors de la radiomanométrie per-opératoire. Oddite très importante, drainage cholédocien .

— *Radiomanométrie :*

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion sous une pression de 11 cm. reste très faible, de l'ordre de 2 bulles/minute. On prend 2 clichés, le premier une minute après, le second 8 minutes après le début. Ils ne montrent pas d'opacification duodénale.

Après méthyl-3-chromone, le débit de perfusion inchangé dans les deux minutes qui suivent l'injection augmente ensuite : 7, 9, 8, 9, 7, 11, 6, 4, 4 bulles/minute. Radiologiquement, on constate une inondation duodénale qui commence deux minutes 30" après l'injection et qui est visible jusqu'à la fin de l'expérience.

OBSERVATION V :

Histoire clinique :

Malade opéré un an auparavant pour appendicite aiguë. Fait un ictère qui l'amène à l'hôpital au bout d'un mois. Les examens de laboratoire ne montrent pas d'atteinte hépatique. Radiologiquement, vésicule à faible pouvoir de concentration, pas d'image calculeuse visible.

— *Intervention :* Cholécystectomie et drainage biliaire chez un homme présentant une lithiase vésiculaire et une oddite importante.

— *Radiomanométrie :*

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion est pratiquement nul, en dépit d'une pression que l'on élève jusqu'à 21 cm. 7 clichés sont pris. On note seulement au 6e cliché, un très léger passage duodénal que l'on observe encore sur la radio n° 7.

Après méthyl-3-chromone, on constate sur les clichés une opacification duodénale nette mais tardive, à partir de la 10e minute seulement. Signalons que la pression résiduelle est tombée de 14 cm. avant méthyl-3-chromone à 11 cm. 10 minutes après méthyl-3-chromone.

OBSERVATION VI :

Histoire clinique :

Malade présentant un ictère de type rêtentionnel, légèrement variable. Les résultats de laboratoire sont normaux. L'ictère s'est installé au lendemain d'une crise très modérément douloureuse de l'hypochondre droit. La vésicule n'a jamais été perçue.

— *Intervention :* Gros foie de cholostace, vésicule distendue et épaissie. Calculs du bas cholédoque décelés par la radiomanométrie per-opératoire. Cholécystectomie ; ablation du calcul du cholédoque ; drainage de Kehr ; persistance d'une importante oddite lors de la radiomanométrie de contrôle post-opératoire.

— *Radiomanométrie* pratiquée un mois après l'intervention.

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion, sous une pression de 15 cm. est faible, de l'ordre d'une bulle/minute. Les clichés radiologiques ne montrent aucun passage dans le duodénum de la substance opaque. Quelques cm3 de liquide seulement sont passés dans le cholédoque qui ne s'évacue pas ; le trajet intra-mural n'est pas visible. L'arbre hépatique est bien imprégné.

Après méthyl-3-chromone, le débit de perfusion passe à 3 bulles-minute 3 minutes après l'injection, devient rapide 5 minutes après, se maintenant entre 10 et 15 bulles/minute. Radiologiquement, on constate 2 minutes 30" après l'injection que le cholédoque se remplit mais le duodénum, lui, ne se montre injecté que sur le cliché de la 5e minute après méthyl-3-chromone, et alors le trajet intra-mural est aussi bien visible. Cet aspect persiste sur le cliché suivant. De plus, un cliché pris en hyper-pression à 18 cm. au lieu de 15 cm. (au cours de l'examen) n'a pas entraîné une opacification de l'arbre hépatique mais on observe alors une perfusion rapide du duodénum.

OBSERVATION VII :

Histoire clinique :

Malade présentant une lithiase biliaire généralisée.

— *Intervention :* Cholécystectomie, ablation de calculs cholédociens ; drainage de Kehr, oddite importante.

— *Radiomanométrie* pratiquée tardivement après l'intervention alors que l'oddite a notablement régressé.

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion pour une pression de 9 cm. reste faible, de l'ordre de 1 bulle/minute. Radiologiquement, on constate l'opacification de l'arbre hépatique, mais le duodénum est invisible.

Après méthyl-3-chromone, le débit de perfusion non modifié pendant les 3 premières minutes passe ensuite à 4 bulles/minute en moyenne. Radiologiquement, on note une inondation duodénale par la substance opaque sur tous les clichés dès la 2e minute après l'injection, et se maintenant sur tous les clichés (15e minute) ; simultanément on observe un léger reflux de la substance opaque dans le canal de Wirsung, reflux qui devient très net sur un dernier cliché pris en hyperpression à 35 cm. ; nous aurons l'occasion de revenir sur ce point.

OBSERVATION VIII :

Histoire clinique :

Malade présentant depuis 2 mois environ une série de crises de coliques hépatiques (douleurs de l'hypochondre droit, à irradiation ascendante postérieure, vomissements). Régulièrement calmée par la morphine. A son entrée à l'hôpital, selles légèrement décolorées, urines foncées, zone pancréatique ou cholédocienne douloureuse, point de Murphy très sensible. Pas d'image calculeuse visible sur les radiographies.

— *Intervention :* Lithiase vésiculaire, cholécystectomie. Drainage de Kehr. Oddite.

— *Radiomanométrie :* Elle eut lieu 15 jours après l'intervention.

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion sous une pression de 14 cm., faible au début, s'arrête bientôt. Radiologiquement, le duodénum reste invisible.

Après méthyl-3-chromone, la perfusion reprend au bout de 2 minutes et s'accroît jusqu'à la 5e minute : à ce moment le débit est maximum. Radiologiquement, le passage duodénal modéré à 2 minutes 30" après l'injection, devient important de la 5e à la 10e minute, puis se modère à la 15e minute.

OBSERVATION IX :

Histoire clinique :

Crises douloureuses de l'hypochondre droit accompagnées de fièvre et d'un état nauséeux. Selles fréquentes. Répétition des crises. A l'examen, gros foie, grosse vésicule que l'on sent sous forme d'une masse très douloureuse faisant corps avec le bord inférieur du foie. En somme, tableau de cholécystite subaiguë.

— *Intervention :* Très grosse vésicule bourrée de calculs. Cholécystectomie. Drainage de Kehr ; obstacle léger à la radiomanométrie biliaire au niveau du sphincter d'Oddi. Nouvelle intervention quelques temps après pour calculs résiduels du bas cholédoque.

— *Radiomanométrie :*

Avant méthyl-3-chromone, on prend 4 clichés radiographiques qui ne montrent aucune opacification duodénale.

Après méthyl-3-chromone, on constate sur les clichés pris 2 minutes 30" et 5 minutes après l'injection, un passage duodénal faible. Sur les clichés de la 10e et 15e minute, l'imprégnation duodénale s'affirme nettement.

OBSERVATION X :

Histoire clinique :

Malade se plaignant de douleurs persistantes sous-costales droites, avec irradiation postérieure. Ballonnement abdominal. Région vésiculaire douloureuse à la palpation.

— *Intervention :* Lithiase vésiculaire ; cholédoque dilaté ; oddite.

On pratique une cholécystectomie avec drainage de Kehr.

— *Radiomanométrie :* La radiomanométrie est faite 1 mois après.

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion sous une pression de 15 cm. est de 2 bulles/minute environ, et l'on n'observe pas sur les radiographiques faites alors, d'opacification duodénale.

Après méthyl-3-chromone, le débit de perfusion s'accélère nettement à partir de la 5e minute donnant alors les chiffres suivants : 8, 11, 11, 9, 15 bulles/minute. Sur les radiographies, on constate une opacification du duodénum progressivement croissante de la 3e à la 15e minute.

OBSERVATION XI :

Histoire clinique :

Malade présentant une lithiase biliaire généralisée.

— *Intervention :* Cholécystectomie, ablation de calculs cholédociens, drainage de Kehr. Le contrôle radiomanométrique post-opératoire montre une oddite résiduelle.

— *Radiomanométrie :* Elle fut pratiquée 25 jours après l'intervention, l'oddite a, à ce moment-là, notablement régressé. La perfusion se fait sous une pression de 12 cm. On note une action positive, mais peu importante de la méthyl-3-chromone sur l'évacuation duodénale du produit de contraste. En outre, on observe une opacification du canal de Wirsung dont nous reparlerons plus loin.

OBSERVATION XII :

Histoire clinique :

Malade présentant une lithiase biliaire généralisée.

— *Intervention :* Ablation de très nombreux calculs vésiculaires et cholédociens. Cholécystectomie et drainage de Kehr. La radiomanométrie de contrôle révèle la persistance de nombreux calculs cholédociens.

— *Radiomanométrie :*

Avant méthyl-3-chromone sous une pression de perfusion de 23 cm., on prend deux clichés qui ne montrent qu'un passage duodénal très minime.

Après méthyl-3-chromone, on constate une imprégnation duodénale nette de la 3e à la 20e minute.

En résumé, il s'agissait d'une série de 10 malades présentant une papillite secondaire à une lithiase vésiculaire ou cholédocienne. Le degré d'atteinte du sphincter d'Oddi était variable suivant les malades : chez certains, papillite intense (clichés I et II - 2e radiomanométrie (Obs. III3 ; chez d'autres, drainés depuis longtemps, les lésions oddiennes ont régressé ou même sont en voie de disparition.

Dans six observations, l'imprégnation duodénale nulle ou presque avant méthyl-3-chromone, devient très importante 2 minutes 30'' après et s'accentue régulièrement jusqu'à la fin de l'expérience (15e à 20e minute).

Dans deux autres observations par contre, la perfusion-duodénale n'est apparu qu'à partir de la 10e minute. Elle se poursuit jusqu'à la 20e minute.

Dans un cas, nous avons observé une action modérée à 2 minutes 30'' et à 5 minutes après méthyl-3-chromone, nette à la 10e minute, pour diminuer à nouveau à la 15e minute.

Enfin, dans une dernière observation, il n'y a eu que peu de modifications : il s'agissait de la malade dont les lésions étaient les moins importantes.

c) Sphincter d'Oddi normal

OBSERVATION XIII :

Histoire clinique :

Malade présentant une lithiase généralisée des voies biliaires.

— *Intervention* : Cholécystectomie, ablation de calculs cholédociens, drainage de Kehr. La radiomanométrie post-opératoire a montré un fonctionnement oddien strictement normal.

— *Radiomanométrie :* Elle est pratiquée 15 jours après l'intervention.

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion s'établit ainsi : 8, 8, 15, 5, 13 bulles/minute. Deux clichés montrent que le liquide opaque imprègne d'emblée et d'une façon nette le duodénum.

Après méthyl-3-chromone, le débit à nouveau mesuré est de : 2, 6, 5, 3, 12, 13, 5, 8, 6, 6, 9 bulles/minute, donc ne révèle aucune accélération de la perfusion. Radiologiquement, il n'y a aucune modification de l'image antérieurement constatée.

OBSERVATION XIV :

Histoire clinique :

Malade hospitalisée à la suite d'une crise de coliques hépatiques. A son entrée, ictère important, prurit, lésions de grattage, etc... L'examen montre une hépatomégalie, une région vésiculaire très douloureuse. Cette malade a été opérée, trois ans auparavant, pour appendicite, et quelques jours après, elle fit un ictère. « On lui proposa alors une intervention pour la vésicule, dit-elle, mais comme un mois et demi après ma jaunisse avait disparu, j'ai refusé l'opération. Je suis sortie de l'hôpital. »

— *Intervention :* Vésicule bourrée de calculs. Cholécystectomie, ablation de calculs cholédociens, drainage de Kehr, dilatation du sphincter d'Oddi. On constate un noyau de pancréatite au niveau de l'ampoule de Vater. Le fonctionnement oddien apparaît normal lors de la radiomanométrie de contrôle post-opératoire.

— *Radiomanométrie :* D'emblée, bonne imprégnation duodénale non modifiée par la méthyl-3-chromone.

OBSERVATION XV :

Histoire clinique :

Syndrome douloureux pré-menstruel chez une migraineuse.

— *Intervention :* Mise en place d'une sonde de Pezzer. La radiomanométrie post-opératoire révèle un fonctionnement normal des voies biliaires.

— *Radiomanométrie :* La perfusion par la sonde de Pezzer permet une évacuation cholédocienne et duodénale satisfaisante avant et après méthyl-3-chromone, visible sur les radiographies. De plus, cette malade présentait une opacification de son canal de Wirsung. Nous y reviendrons dans un autre chapitre.

En résumé : trois malades dont le fonctionnement du sphincter d'Oddi s'avère normal à la radiomanométrie de contrôle. L'opacification du cholédoque est suivie spontanément de l'imprégnation duodénale. L'injection de la méthyl-3-chromone ne modifie pas le résultat.

d) Dyskinésie cystique

OBSERVATION XVI :

Histoire clinique :

Malade présentant depuis un mois et demi des crises douloureuses de l'hypochondre droit, avec irradiations postérieures et hautes survenant surtout après les repas (plus particulièrement les repas gras) et l'ingestion de graisses : nausées, vomissements, céphalées, bouche amère le matin. Selles légèrement décolorées et urines foncant lors des crises qui ont toujours été fébriles (38° - 39°). Pas d'antécédents spéciaux. Examen négatif sauf un Murphy douloureux.

— *Intervention :* Mise en place d'une sonde de Pezzer.

— *Radiomanométrie :*

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion, sous une pression de 16 cm. est respectivement de 2, 3, 1, 2, 1, 1 bulle/minute. Radiologiquement, on constate l'opacification de la vésicule biliaire et de la portion juxta-vésiculaire du cystique. Le reste du cystique et le cholédoque sont très mal injectés.

Après méthyl-3-chromone, le débit de perfusion devient bientôt nul : 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 bulle/minute, tandis que l'on peut voir apparaître sur les clichés une large imprégnation du cystique, du cholédoque et du duodénum de la 3e à la 15e minute après l'injection (fin de l'expérience). D'ailleurs, le volume de la vésicule a diminué après méthyl-3-chromone, probablement par suite de l'amélioration de son évacuation comme le montre la diminution de ses dimensions qui passent de 23 × 30 millimètres à 21 × 29 après l'injection.

En résumé : malade atteinte de dyskinésie cystique chez laquelle des résultats radiologiques témoignent en faveur de l'action de la méthyl-3-chromone, malgré un débit de perfusion inchangé après l'injection.

Cysticite ou hypertonie cystique. Perfusion à 15 cm. avant injection de Méthyl-3-Chromone. Très mauvaise opacification du cystique et du cholédoque. L'injection duodénale est le témoin d'une hyperpression faite 5 minutes auparavant. Axes de la vésicule : 23 mm. x 30 mm.

15 minutes après injection de Méthyl-3-Chromone. Perfusion à 15 cm. Fonctionnement normal du cystique. Le volume de la vésicule a plutôt diminué par suite de l'amélioration de son évacuation (21 x 29 mm.).

e) Section chirurgicale du sphincter d'Oddi

OBSERVATION XVII :

Histoire clinique :

Malade ayant présenté à plusieurs reprises depuis deux ans une crise douloureuse intense de la région épigastrique et de l'hypochondre droit accompagnée de vomissements et de température, durant trois à

quatre jours. Un sub-ictère et une décoloration des matières survenant quelques jours après. C'est un épisode analogue qui amène la malade à l'hôpital. Elle présente alors un léger sub-ictère, des selles normales, un point douloureux vésiculaire. Radiologiquement : lithiase cholédocienne.

— *Intervention* : Cholécystite. Ablation vésiculaire. Ablation de calculs du bas-cholédoque et section du sphincter d'Oddi sur la constatation d'une oddite très importante.

— *Radiomanométrie* :

Avant méthyl-3-chromone, sous une pression de perfusion de 13 cm. avec une pression résiduelle alors à 10,5 cm. on constate sur les clichés une large imprégnation duodénale.

Après méthyl-3-chromone, on ne constate radiologiquement aucune modification par rapport aux clichés avant méthyl-3-chromone ; quant à la pression résiduelle, elle n'a pas varié, prise à la fin de l'expérimentation, elle était toujours de 10,5 cm.

En résumé : inaction de la méthyl-3-chromone chez cette malade. Inaction justifiée par la section chirurgicale du sphincter d'Oddi.

COMMENTAIRES :

Ces 17 cas cités mettent en évidence l'action de la méthyl-3-chromone sur le sphincter d'Oddi. On peut affirmer que :

1° L'action spasmolytique de la méthyl-3-chromone est nette chaque fois qu'il existe une altération de la fonction du sphincter (papillite primitive ou secondaire). Elle se traduit par l'apparition ou l'augmentation considérable des passages à travers le sphincter d'Oddi des substances opaques employées ;

2° La méthyl-3-chromone ne modifie pas l'imprégnation duodénale par la Diodone lorsque les voies biliaires sont normales. Il en est de même lorsque le malade présente une section chirurgicale du sphincter d'Oddi ;

3° La méthyl-3-chromone ne modifie pas le tonus de la musculature du cystique du sujet normal. Par contre, elle diminue le tonus d'un cystique pathologique (Observation XVI) ;

4° Des mensurations faites sur les clichés ne montrent aucune dilatation des voies biliaires, ce qui permet de penser que l'action de la méthyl-3-chromone porte essentiellement, sinon exclusivement sur les muscles oddiens et cystiques.

B. ETUDE RADIOLOGIQUE DE LA METHYL-3-CHROMONE SUR LE REFLUX SPONTANE DE BILE DANS LE CANAL DE WIRSUNG.

Au cours de ces radiomanométries, nous avons surpris chez quatre malades un reflux spontané de bile dans le canal de Wirsung. Nous avons été heureux de pouvoir observer l'influence de la méthyl-3-chromone sur l'opacification de la voie pancréatique externe.

OBSERVATION III :

Malade atteinte de lithiase vésiculaire avec oddite très importante. Cholécystectomie et drainage de Kehr.

Au cours de la deuxième radiomanométrie, on constate avant l'injection de méthyl-3-chromone un petit reflux de la substance opaque dans un canal de Wirsung dilaté.

Après l'injection de méthyl-3-chromone, le reflux augmente sur le cliché pris 2' 30" après, et diminue progressivement sur les clichés suivants.

OBSERVATION VII :

Malade atteinte de lithiase biliaire généralisée. Oddite très importante. Cholécystectomie, ablation de calculs cholédociens et drainage de Kehr.

Perfusion à 15 cm. Au cours de la radiomanométrie, on constate après injection de méthyl-3-chromone, un léger reflux de la substance opaque dans le canal de Wirsung sur les clichés pris 5 à 10 minutes après. Un dernier cliché pris à 35 cm. de pression met en évidence un large reflux dans la totalité du canal.

OBSERVATION XI :

Malade présentant une lithiase biliaire généralisée. Cholécystectomie, ablation de calculs cholédociens, drainage de Kehr, oddite résiduelle décelée par radiomanométrie biliaire post-opératoire.

Au cours de la radiomanométrie pratiquée 25 jours après, l'oddite a beaucoup régressé : on constate avant l'injection de méthyl-3-chromone un reflux important de Diodone dans le canal de Wirsung qui devient visible dans sa totalité jusqu'à la queue du pancréas. Ce reflux est constant et visible sur tous les clichés (pression 14 cm).

Après l'injection de méthyl-3-chromone, le canal de Wirsung devient invisible et cette disparition persiste sur tous les clichés.

OBSERVATION XV :

Syndrome douloureux pré-menstruel chez une migraineuse. Mise en place d'une sonde de Pezzer. La radiomanométrie post-opératoire révèle un fonctionnement normal des voies biliaires.

Avant méthyl-3-chromone, on constate une opacification persistante et totale du canal de Wirsung sur les radiographies (pression 12 cm).

Après méthyl-3-chromone, se produit l'évacuation du canal de Wirsung. On note ensuite sur deux clichés seulement une opacification partielle (1,5 cm.)du canal. Sur les autres clichés, le canal de Wirsung demeure invisible après l'injection de méthyl-3-chromone.

Voici donc quatre malades qui présentaient un reflux de substance opaque dans le canal de Wirsung. Les deux premiers (Obs. III, Obs. VII) présentaient une oddite très importante : c'est chez ceux-ci que l'on constate une opacification de Wirsung après injection de méthyl-3-chromone seulement. Mais dans l'Observation III, ce reflux est minime et sans signification et dans l'Observation VII, il a été obtenu uniquement au cours d'une hyperpression (35 cm.) qui doit en être tenue pour responsable. Comme on n'avait pas fait d'hyperpression avant injection, aucune conclusion ne peut être tirée de ce cas.

Par contre, chez les deux autres malades qui présentaient : l'un, une oddite très légère qui avait nettement régressé lorsqu'on pratiqua la radiomanométrie (25 jours après l'intervention) ; l'autre, des voies biliaires normales, on constate une opacification totale et constante du Wirsung avant méthyl-3-chromone qui disparut complètement après l'injection. Dans le dernier cas, il y a eu secondairement une réopacification partielle (1,5 cm.) sur deux clichés.

COMMENTAIRES :

Nous signalons ces faits comme intéressants, sans toutefois conclure formellement. Il semble cependant que la méthyl-3-chromone fasse disparaître le reflux constant et important de bile dans le canal de Wirsung que l'on peut observer chez certains malades.

C. ETUDE DU DEBIT DE PERFUSION A PRESSION CONSTANTE DANS LES VOIES BILIAIRES AVANT ET APRES METHYL-3-CHROMONE.

Nous avons employé la technique suivante : chez des malades porteurs de drain vésiculaire ou cholédocien, on recherche la pression de perfusion correspondant au débit-seuil. La perfusion est faite avec l'appareil de Fourès. Le débit est mesuré, en comptant pour chaque minute les bulles qui apparaissent dans le flacon de Mariotte, pendant 10 à 20 minutes avant et après injection de méthyl-3-chromone. Certains sujets sont des malades nouveaux ; d'autres ont déjà été présentés lors des expériences de radiomanométrie.

a) Papillite primitive

OBSERVATION I :

Malade atteint de papillite primitive avec cystite chez lequel on pratique une cholécystectomie et un drainage de Kehr.

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion est de 8 bulles-minute en moyenne.

Après méthyl-3-chromone, le débit s'accélère nettement dès la 3e minute (16 bulles) pour atteindre 30 bulles à la 15e minute.

Donc, action incontestable de la méthyl-3-chromone chez ce malade qui présentait une oddite primitive ; cette action s'est manifestée de la 3e à la 15e minute après l'injection de méthyl-3-chromone.

b) Papillite secondaire

OBSERVATION III :

Cholécystectomie et drainage de Kehr chez une femme atteinte de lithiase vésiculaire avec papillité très importante. On a pratiqué deux expériences à quelques jours d'intervalle.

Première expérience :

Avant méthyl-3-chromone, sous une pression de perfusion de 20 cm. le débit est pour chaque minute respectivement de : 6, 5, 7, 12, 7, 12, 10, 8, 7, 8 bulles/minute. La pression résiduelle mesurée à la 7e minute est de 16 cm.

Après méthyl-3-chromone, le débit minute passe respectivement à : 10, 49, 47, 47 (pression = 6), 40, 55, 50, 44 pression résiduelle = 8), 55 bulles/minute. Action très nette de la méthyl-3-chromone dès la 2e minute après l'injection, qui persiste jusqu'à la fin de l'expérimentation. Il est à noter que nous avons dû employer une pression de perfusion élevée (20 cm.), que la pression résiduelle était elle-même élevée (16 cm.), qu'il existait donc un état spasmodique franc des voies biliaires que la méthyl-3-chromone a atténuée comme en témoigne l'accélération du débit de perfusion et la chute de la pression résiduelle après l'injection.

Lors de la deuxième expérience, on obtient une courbe semblable à celle de la première expérience. L'expérimentation a été poursuivie pendant 30' et le débit de perfusion se maintint élevé jusqu'à la fin.

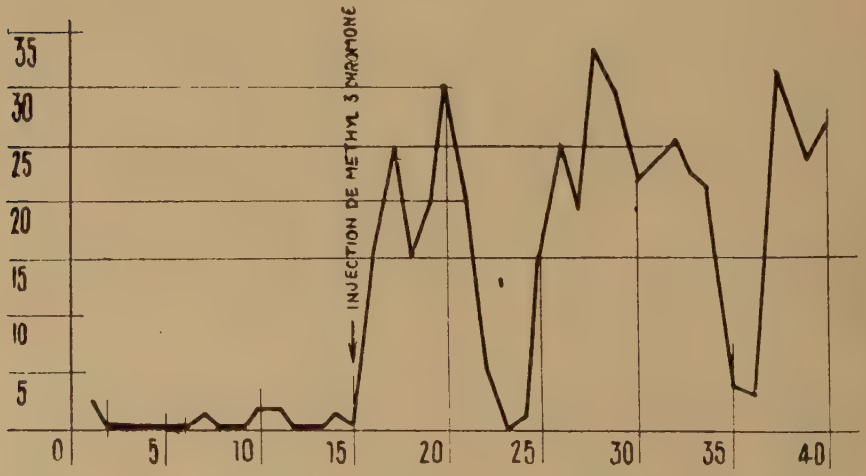
OBSERVATION IV :

Femme nerveuse ayant une lithiase biliaire généralisée. Cholécystectomie, ablation de calculs cholédociens. Oddite très importante. Drainage de Kehr.

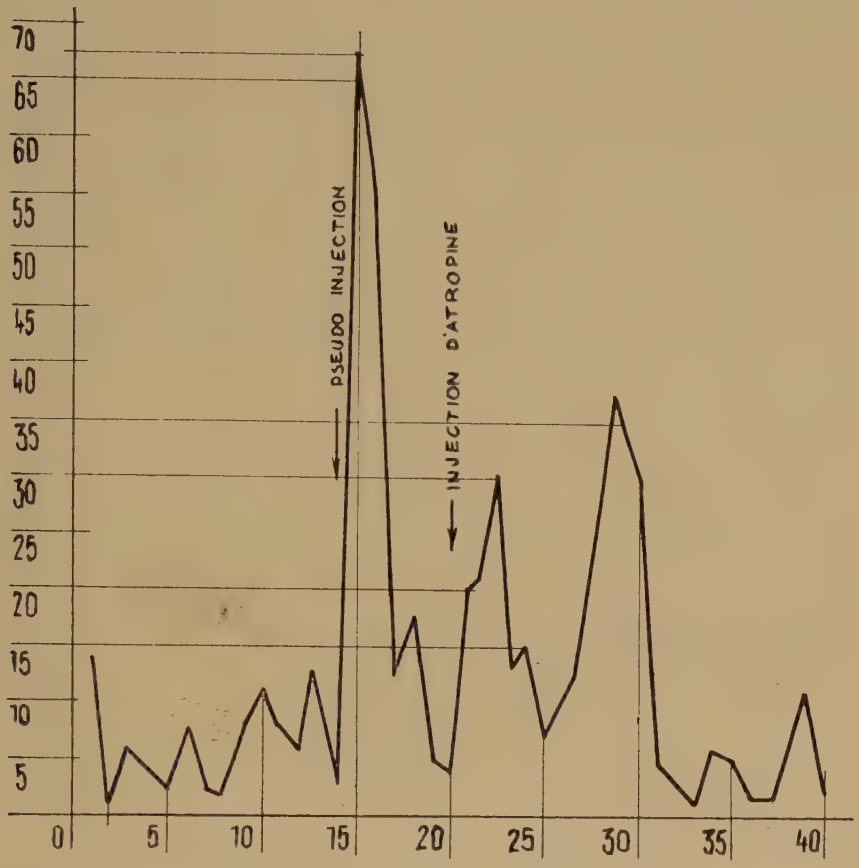
Avant méthyl-3-chromone, sous une pression de perfusion de 13 cm. le débit est de : 3, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 2, 2, 0, 0, 2, 1 bulle/minute.

Après injection de méthyl-3-chromone, et immédiatement dès la piqûre le débit s'accélère et persiste ensuite rapide, donnant les chiffres suivants : 16, 24, 15, 20, 30, 20, 5, 0, 1, 16, 25, 19, 34, 30, 21, 23, 25, 22, 21, 4, 3, 33, 24, 28.

Action nette et importante de la méthyl-3-chromone sur le débit de perfusion mais ce graphique à très larges oscillations traduit en même temps une participation émotive non négligeable, qui gêne pour l'appréciation exacte du rôle de la méthyl-3-chromone.



Première étude manométrique. Injection de Méthyl-3-Chromone



Deuxième expérience. Pseudo-injection, suivie quelques minutes après d'injection d'Atropine (1-2 mg)

OBSERVATION V :

Cholécystectomie et drainage de Kehr chez un homme présentant une lithiase vésiculaire et une oddite importante.

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion pour une pression de 11 cm. donne à chaque minute les chiffres suivants : 8, 13, 11, 8, 10, 6, 6, 25, bulles/minute. La pression résiduelle est à 9,5 cm.

Après méthyl-3-chromone, le débit passe à 25, 37, 38, 25, 32, 62, 45, 35, 26, 37 bulles/minute (pression résiduelle à ce moment = 8,5 cm.).

Donc, action très nette et prolongée de la méthyl-3-chromone jusqu'à la fin de l'expérience. Cette action est maxima à la 6e minute après l'injection. La pression résiduelle est passée de 9,5 cm. avant l'injection à 8 cm. 10 minutes après la piqûre, en fin d'examen elle est remontée à 8,5 cm.

OBSERVATION VIII :

Lithiase vésiculaire, cholécystectomie, oddite, drainage de Kehr.

Avant méthyl-3-chromone, la perfusion à travers le drain de Kehr s'établit pour une pression de 11 cm. et le débit est de : 10, 9, 9, 11, 11, 18, 18, 22, 22, 25, 20, 25, 25 bulles/minute. La pression résiduelle est alors à 5 cm.

Après l'injection de méthyl-3-chromone, le débit passe à 23, 32, 30, 33, 32, 28, 17, 25, 33, 28 (pression résiduelle = 4,5 cm.), 27, 25, 26, 20 pression résiduelle = 4,5 cm.), 25, 28, 25.

Action très modérée de la méthyl-3-chromone sur le débit de perfusion. Mais, chez cette malade, l'expérimentation a été faite longtemps après l'intervention, alors que l'oddite avait déjà regressé notablement. De plus, la courbe de débit progressivement ascendante avant l'injection, est d'interprétation délicate.

OBSERVATION X :

Lithiase vésiculaire, cholédoque dilaté, oddite. On pratique une cholécystectomie avec drainage de Kehr. Nous n'avons que le résultat global de l'expérience, sans les détails. Sous l'influence de la méthyl-3-chromone le débit passe de 2 à 4 bulles/minute : résultat modéré.

OBSERVATION XII :

Lithiase biliaire généralisée, cholécystectomie, ablation de calculs cholédociens, drainage de Kehr.

Avant l'injection de méthyl-3-chromone, sous une pression de perfusion de 24 cm. le débit/minute est le suivant : 12, 3, 3, 9, 7, 8, 4, 2, 7, 12, 1, 2 bulles/minute. Pression résiduelle (22 cm.)

Après l'injection de méthyl-3-chromone, le débit passe à 3, 7, 0, 7, 11, 2, 4, 16, 1, 6, 21, 25, 8, 1, 1, 2, .0

L'action de la méthyl-3-chromone paraît donc faible,

OBSERVATION XIII :

Malade atteint de lithiase biliaire génréalisée. Cholécystectomie. Ablation de calculs cholédociens. Drainage de Kehr ; lors de la radiomanométrie post-opératoire, le fonctionnement oddien apparaît strictement normal.

Avant méthyl-3-chromone, sous une pression de perfusion de 14 cm., le débit de perfusion est de : 5, 8, 7, 1, 6, 15, 17, 19, 20, 14, 22 (la pression résiduelle = 13 cm.).

Après injection de méthyl-3-chromone, le débit s'établit comme suit : 11, 30, 40, 30, 48, 44, 55, 47, 45, 14, 30, 45, 14, 30, 45, 35, 60, 37, 55, 53, 29, 44, 35, 37, 34, 33, 49 bulles/minute. La pression résiduelle est alors à 9 cm.

Ces résultats témoignent en faveur d'une action nette et prolongée de la méthyl-3-chromone qui éleva le débit de perfusion dès la 2e minute et jusqu'à la fin de l'expérience et abaissa le chiffre de la pression résiduelle de 13 à 9 cm.

En résumé : Nous vous avons présenté sept observations de malades atteints de papillite secondaire à une lithiase vésiculaire ou cholédocienne. Le degré d'atteinte du sphincter d'Oddi était variable suivant les cas :

oddite importante pour les uns, oddite déjà bien atténue ou même nulle depuis quelque temps pour les autres.

Dans quatre observations, la méthyl-3-chromone entraîne une augmentation importante du débit dès la deuxième minute, augmentation persistant jusqu'à la fin de l'épreuve (10 à 30 mn. après l'injection). Ce résultat correspond, en principe, à des papillites importantes.

Dans deux cas, nous avons observé, dès la deuxième minute, une action de la méthyl-3-chromone nette, mais modérée ; débit égal ou inférieur au double du débit spontané. Il s'agissait alors de papillites peu intenses ou déjà bien améliorées par la thérapeutique.

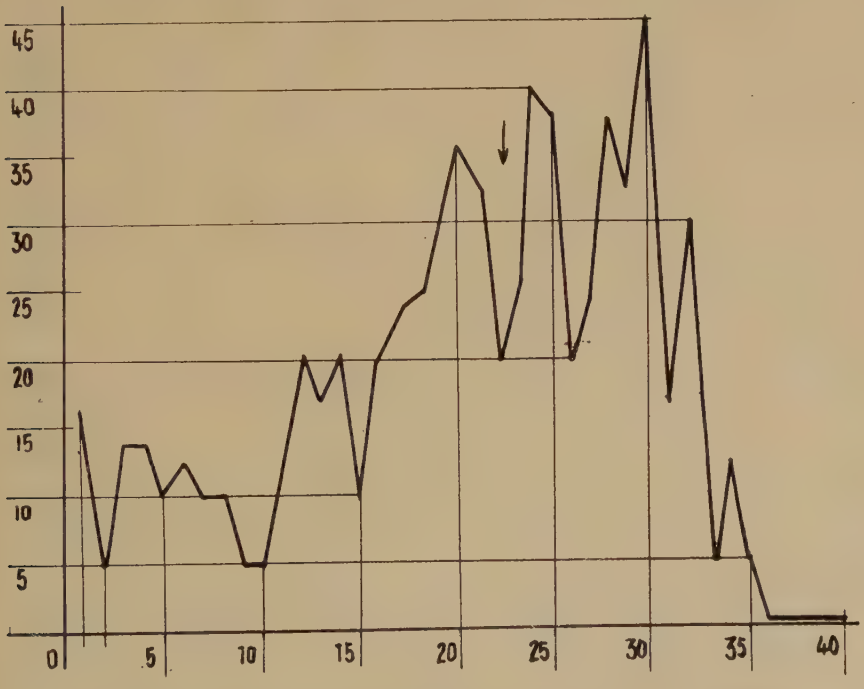
Enfin, dans un dernier cas, on constate une action positive modérée, mais tardive, débutant à la 12e minute : il s'agit présentement d'une papillite très légère.

c) Section chirurgicale du sphincter d'Oddi

OBSERVATION XVII :

Cholécystite, lithiase du cholédoque. On pratique une cholécystectomie, une ablation de calculs du bas-cholédoque. Oddite très importante ; section du sphincter d'Oddi.

Avant l'injection de méthyl-3-chromone, sous une pression de perfusion très faible, 8 cm. et pour une pression résiduelle initiale de 7,5 cm, on obtient le débit suivant : 17, 10, 14, 14, 11, 13, 10, 10, 5, 5, 11, 20, 18, 20, 10, 19, 24, 25, 30, 36, 32, 30, la pression résiduelle est alors tombée à 5 cm.



Malade présentant une oddite très importante. Section du sphincter d'Oddi.
Pas d'action de la Méthyl-3-Chromone sur le débit de perfusion d'emblée important.

Après l'injection de méthyl-3-chromone, le débit devient égal à : 26, 40, 38, 20, 24, 38 (pression résiduelle à 4 cm.), 33, 45, 17, 31, 5, 13, 5 (pression résiduelle à 8 cm.), 0, 0, 0, 0 (pression résiduelle à 8 cm.).

En conclusion, pas d'action de la méthyl-3-chromone sur un débit de perfusion d'emblée important. L'injection n'a pas entraîné de modifications de la pression résiduelle, son chiffre en fin d'expérience est le même que le chiffre initial ; le débit est alors à zéro. Ces résultats s'expliquent par la section chirurgicale du sphincter d'Oddi qu'avait subie cette malade.

OBSERVATION XVI :

Pose d'une sonde de Pezzer chez une malade atteinte de dyskinésie-cystique.

Avant méthyl-3-chromone, sous une pression de perfusion de 14 cm., le débit de perfusion est de : 3, 2, 7, 9, 2, 7, 3, 2, 4, 4, 2 ,2, 3, 1.

Après injection de méthyl-3-chromone, on obtient les chiffres suivants : 0, 2, 2, 2, 2, 1, 8, 1, 2, 2, 2, 1, 2, 4, 9, 6, 2, 3, 3, 32, 14, 6, 1, 1.

En somme, aucune influence de la méthyl-3-chromone sur le débit de perfusion. A signaler toutefois cette accélération passagère non expliquée vers la fin de l'expérience.

OBSERVATION XIX :

Histoire clinique :

Malade souffrant depuis de très nombreuses années de l'hypochondre droit. Crises douloureuses très violentes à irradiations postérieures et ascendantes. Alternance de constipation et de diarrhée. Intolérance aux graissses ; nausées, céphalées fréquentes. A l'examen : point de Murphy très sensible ; foie dans ses limites ; vésicule non perçue. Radiologiquement, bonne évacuation vésiculaire ; image en faveur d'une lithiase.

— *Intervention :* Découverte d'un polype vésiculaire dont on pratique l'ablation. Mise en place d'une sonde de Pezzer.

— *Radiomanométrie de contrôle :* La radiomanométrie de contrôle montre un fonctionnement normal des voies biliaires.

— *Expérience manométrique :*

Avant méthyl-3-chromone, le débit de perfusion pour chaque minute, se chiffre ainsi : 11, 15, 24, 22, 20, 25, 20, 20, 25.

Après méthyl-3-chromone, les résultats sont les suivants : 21, 31, 33, 30, 32, 30, 25, 35, 28, 23, 31, 22, 40, 27.

Il apparaît donc chez cette malade, une action très modérée de la méthyl-3-chromone ; le fonctionnement des voies biliaires était redevenu pratiquement normal dès les premiers jours qui ont suivi l'intervention.

Ces deux malades présentaient un drainage vésiculaire par sonde de Pezzer. La méthyl-3-chromone a eu une action nulle sur le premier dont les voies biliaires étaient normales ; et chez le second, dont les voies biliaires étaient peu modifiées (lipome de la vésicule) une action très modérée (le débit passant de 22 bulles/minute à 28 bulles environ.

e) Double intubation vésiculaire et cholédocienne

OBSERVATION XX

HISTOIRE CLINIQUE :

Malade d'Afrique du Nord, peu évoluée, difficile à interroger. Elle a subi plusieurs interventions chirurgicales, ablation d'un kyste de l'ovaire, hystérectomie subtotale, appendicectomie. Elle présente périodiquement un syndrome pseudo-occlusif avec météorisme abdominal important apparu depuis ces interventions.

Radiologiquement, aspect en faveur d'une cholécystatonie par obstacle bas du cholédoque (oddite probable) ayant entraîné une dilatation secondaire des voies biliaires.

— *Intervention :* Cholécystostomie, double drainage, vésiculaire et cholédocien.

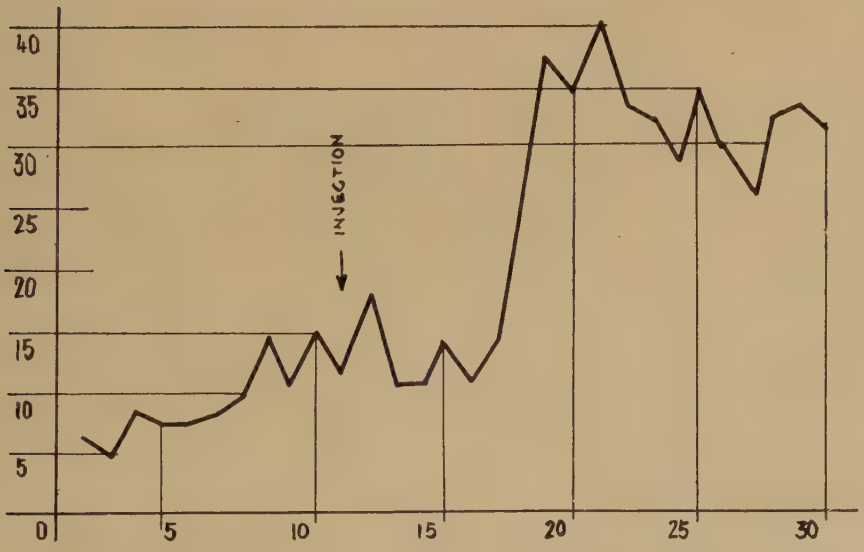
Ce double drainage nous permet de dissocier l'action de la méthyl-3-chromone sur le sphincter d'Oddi d'une part, et sur la voie biliaire accessoire d'autre part.

— *La radiomanométrie* de contrôle montre des voies biliaires normales.

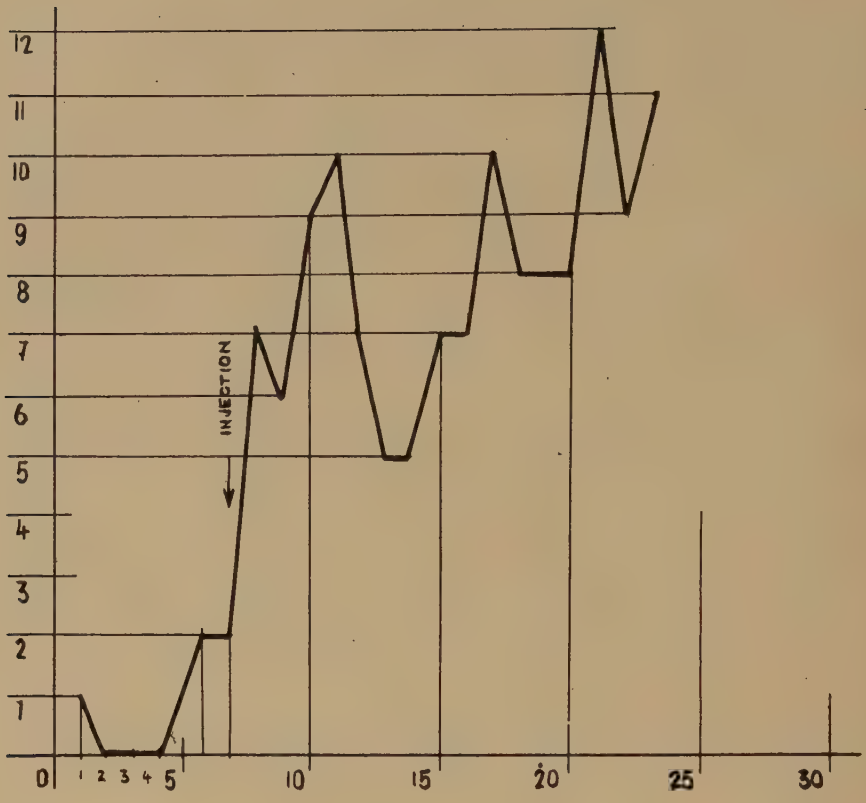
— *L'expérimentation manométrique* est pratiquée en deux temsp :
1er *temps :* Perfusion par la sonde vésiculaire, le drain cholédocien est ouvert, avec siphonnage dans le bocal de manière à éliminer la voie biliaire principale. On étudie ainsi l'action de la méthyl-3-chromone sur le sphincter de Luchkens.

— Avant méthyl-3-chromone, le débit/minute de la perfusion est alors de : 6, 5, 8, 7, 7, 8, 10, 14, 11, 15, 12.

— Après méthyl-3-chromone, le débit passe à : 18, 11, 11, 14, 12, 15, 28, 38, 34, 40, 33, 32, 29, 35, 30, 27, 32, 33, 32.



Double intubation vésiculaire etcholédocienne, drain cholédocien ouvert. Perfusion par le drain vésiculaire.



Double intubation vésiculaire et cholédocienne.
Drain vésiculaire ouvert, perfusion par le drain cholédocien.

Donc, action très nette de la méthyl-3-chromone sur le débit vésiculaire. Cette action débute à la 7e minute après l'injection et durera jusqu'à la fin de l'expérience (20e minute).

2e *temps* : Perfusion par le drain cholédocien, le drain vésiculaire est fermé de manière à éliminer la voie biliaire accessoire. On étudie ainsi l'action de la méthyl-3-chromone sur le sphincter d'Oddi.

— Avant méthyl-3-chromone, sous une pression de 13 cm. le débit de perfusion se chiffre comme suit : 1, 0, 0, 0, 1, 2, 2.

— Après l'injection de méthyl-3-chromone, le débit s'accélère à la 2e minute et on note : 7, 6, 9, 10, 7, 5, 5, 7, 7, 10, 8, 8, 8, 12, 9, 11.

Là encore, action positive nette de la méthyl-3-chromone sur le sphincter d'Oddi.

COMMENTAIRES :

Ces différentes expériences permettent d'objectiver :

1° Une augmentation du débit de perfusion sous l'influence de la méthyl-3-chromone, augmentation proportionnelle au degré d'at-

teinte des voies biliaires, modérée ou même nulle lorsque les canaux biliaires sont normaux ;

2° Une concordance parfaite entre les résultats obtenus lors de l'expérimentation radiologique vue plus haut et lors de l'expérimentation présente portant sur les mesures du débit de perfusion ;

3° Enfin, nous avons pu dissocier une action de la méthyl-3-chromone sur le sphincter d'Oddi (cholécystectomie, drain de Kehr) et sur le sphincter cystique (double intubation, drain cholédocien ouvert, perfusion par le drain vésiculaire) et nous avons constaté une identité d'action sur ces deux territoires.

D. ETUDE DES COURBES DE PRESSION DANS LES VOIES BILIAIRES APRES UNE HYPERPRESSION PROVOQUEE AVANT ET APRES INJECTION DE METHYL-3-CHROMONE.

Nous avons employé la technique suivante : perfusion de sérum physiologique dans les voies biliaires à une pression élevée, mais inférieure à la pression douloureuse pendant 30 secondes. Au bout de ce temps, on ferme le robinet de perfusion et toutes les 5 secondes, on note le niveau de pression donné par le manomètre placé en dérivation sur le drain. Quatre ou cinq courbes de pression en fonction du temps sont ainsi établies avant l'injection du produit. On recommence 2, 5, 10, 15 et 20 minutes après l'administration de 20 cg. de méthyl-3-chromone.

Par un hasard fâcheux de recrutement, pendant cette série d'expériences, nous n'avons jamais observé d'oddite intense.

OBSERVATION V :

Cholécystectomie et drainage de Kehr chez un homme présentant une lithiase vésiculaire et une oddite.

Cette expérience est intéressante, mais incomplète. Nous n'avons pas les courbes de pression intermédiaires ; on a seulement noté la pression stable terminale (pression résiduelle) :

— Avant méthyl-3-chromone : 15 cm.

— Après méthyl-3-chromone : 11,5 cm.

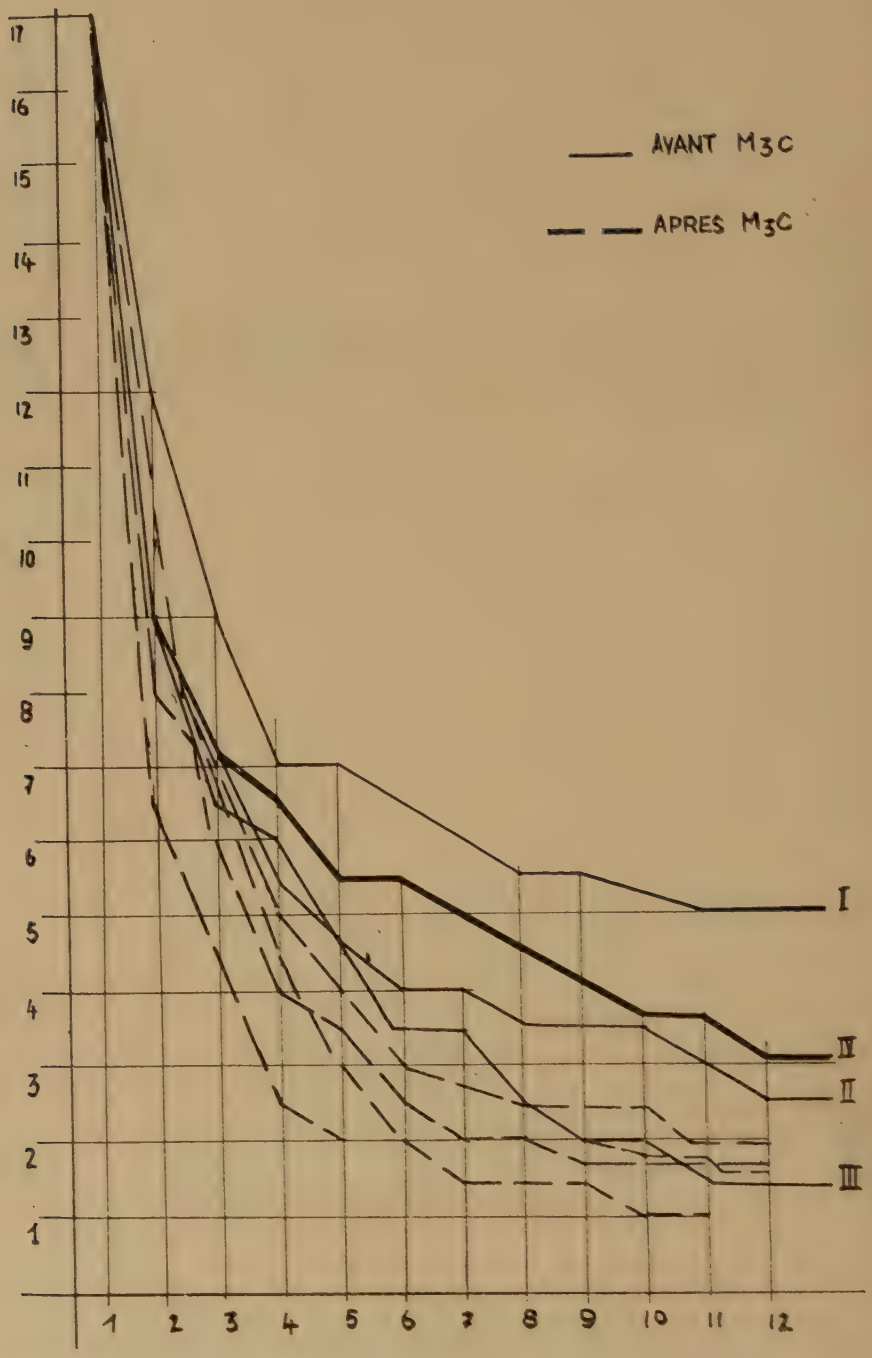
OBSERVATION VII :

Malade atteint de lithiase biliaire généralisée chez laquelle on réalise une cholécystectomie, une ablation de calculs cholédociens et un drainage de Kehr. Oddite résiduelle importante à la radiomanométrie de contrôle.

Expérimentation :

— Avant méthyl-3-chromone, pour une pression de perfusion de 30 cm. au départ, on réalise quatre courbes de pression qui donnent les résultats suivants :

1re *coubre :* 18, 25, 22, 20, 20, 19,5, 19, 18,5 - 18,5, 18,25, 18, 18, 18.



Les courbes 1 2 3 avant Méthyl-3-Chromone s'abaissent progressivement vers l'horizontale. La courbe IV se relève sous l'influence d'un agression d'ordre pychique.

2e *courbe :* 30, 22, 20, 18,5, 17,5, 17, 17, 16,5, 16,5, 16,5, 16, 15,5, 15,5.

3e *courbe :* 30, 22, 19,5, 19, 17,5, 16,5, 16,5, 15,5, 15, 15, 14,5, 14,5, 14,5.

4e *courbe :* 30, 22, 20, 19,5, 18,5, 18,5, 18, 17,5, 17, 16,5, 16,5, 16, 16, 16.

Après injection de méthyl-3-chromone, on obtient les chiffres suivants :

1re *courbe :* 30, 21, 20, 17,5, 16, 15, 14,5, 14,5, 14,5, 14, 14.

2e *courbe :* 30, 23, 19, 17, 16,5, 15,5, 15, 15, 14,75, 14,75, 14,75.

3e *courbe :* 30, 22, 18, 17, 16, 15,75, 15,5, 15,6, 15,5, 14,5, 14,5, 14,5.

4e *courbe :* 30, 19,5, 17,5, 15,5, 15, 15, 15, 15, 14,75, 14,5, 14,5.

Ces courbes, après méthyl-3-chromone, furent prises respectivement 2, 5, 10 et 15 minutes après l'injection.

Les résultats obtenus sont fort intéressants. Les courbes de pression résiduelle avant méthyl-3-chromone sont très dispersées, la pression résiduelle oscillant entre 14,5 et 18 cm. Ces variations sont certainement dues à un facteur spasmodique surajouté. En effet, on remarque que la pression se stabilise à des niveaux de plus en plus bas de l'expérience 1 à l'expérience 3, au fur et à mesure que la malade qui redoudait l'exploration se calme, en ayant constaté l'indolence.

Sur la courbe n° 4, on constate un ressaut de pression très certainement imputable à la vue de la seringue préparée pour l'injection. La patiente nous apprit qu'elle avait reçu, quelques semaines auparavant une série d'extraits hépatiques intramusculaires très douloureux, et elle redoutait la douleur d'une nouvelle piqûre. (Rôle des facteurs psychiques sur le fonctionnement des voies biliaires). Après l'injection de méthyl-3-chromone, on remarque :

— que les courbes se projettent sur une aire plus bas située,

— que la dispersion des courbes n'apparaît plus,

— que l'évocation des souffrances antérieures de la malade n'influe plus sur l'allure générale des courbes.

OBSERVATION XI :

Malade présentant une lithiase biliaire généralisée. Cholécystectomie, ablation de calculs cholédociens, drainage de Kehr. Oddite résiduelle importante lors de la radiomanométrie biliaire post-opératoire. Mais lorsqu'on pratique les expérimentations, l'oddite a déjà presque complètement disparu.

Expérimentation :

— Avant injection de méthyl-3-chromone, sous une pression de perfusion initiale de 35 cm., on relève quatre courbes de pression résiduelle avec les chiffres suivants :

1re *courbe :* 35, 22, 16, 11,5, 10, 9, 9, 8,5, 8,5, 8,5.

2e *courbe :* 35, 30, 27, 25,5, 24,5, 23,75, 23, 19, 16, 14, 12,5, 10,5, 10, 10, 9,5, 9, 8,75, 8,25, 8, 7,5, 7,5, 7, 7.

3e *courbe :* 35, 24, 19, 13, 12,5, 11, 11, 9, 8,5, 8, 8.

4e *courbe :* 35, 20, 14, 11, 11, 10,5, 9, 8,5, 7,5, 7,5, 7, 6,75.

— Après injection de méthyl-3-chromone, on obtient les courbes suivantes :

1re *courbe :* 35, 23, 16, 14,5, 13,5, 12,75, 11,5, 10,5, 10,5, 10, 9,5, 9, 8, 7.5.

2e *courbe :* 35, 26, 18, 14, 10,5, 9, 9, 8, 8, 8.

3e *courbe :* 35, 24, 16, 13,5, 11,5, 11,5, 9,5, 9,5, 9,5, 9.

4e *courbe :* 35, 22, 16, 11, 11, 9,5, 8,5, 8,5, 8.

5e *courbe :* 35, 22, 19, 14, 11, 11, 9, 8,5.

6e *courbe :* 35, 21, 12, 9,5, 8,5, 8,5, 8,5.

7e *courbe :* 35, 23, 15, 12, 11, 8,5, 8, 8.

8e *courbe :* 35, 18, 13, 9,5, 8,5, 7,5, 7, 6,5 6,5.

Sous l'influence de la méthyl-3-chromone, on note un léger déplacement vers le bas de l'aire des pressions. Cette influence eût certainement été plus nette si l'expérience avait eu lieu avant la régression d'une grande partie des troubles du sphincter d'Oddi.

OBSERVATION XXI :

Malade atteinte de lithiase vésiculaire, oddite. Cholécystectomie, drainage de Kehr.

L'examen est pratiqué environ trois semaines après l'intervention, l'oddite a fortement régressé.

Expérimentation : Pour une pression initiale de perfusion de 30 cm. on relève avant l'injection de méthyl-3-chromone les courbes suivantes :

1re *courbe :* 30, 28,5, 26, 25, 22, 20, 17, 14,5, 13,5, 13, 12,5.

2e *courbe :* 30, 20, 14, 12, 11,5, 11,5, 10,5, 10,5, 10,5.

3e *courbe :* 30, 16, 12,5, 11.5, 11,5, 10,5, 10,5, 10,5, 10,5.

Après méthyl-3-chromone, on établit les courbes suivantes :

1re *courbe :* 30, 13, 12,5, 11, 11, 11, 10,5, 10, 10, 10.

2e *courbe :* 30, 15, 13,5, 11,5, 10,5 10,5, 10,5, 10,5, 10.

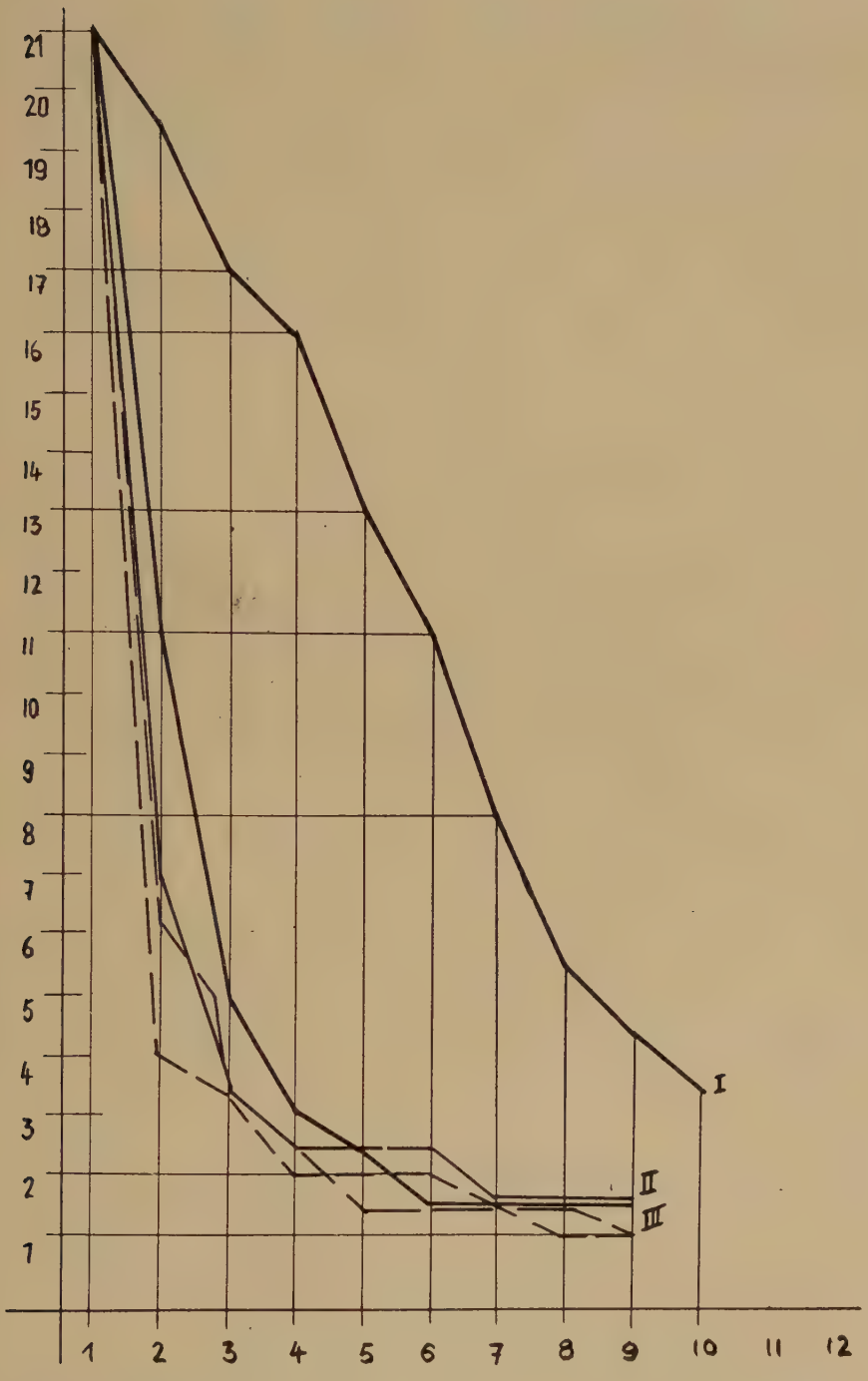
3e *courbe :* 30, 16,5, 12,5, 11,5, 11, 10,5, 10,5, 10,5, 10,5.

Sous l'influence de la méthyl-3-chromone, les pressions s'abaissent rapidement. Les lignes tensionnelles sont ramassées en une aire étroite et l'on n'observe plus comme avant méthyl-3-chromone ces courbes erratiques aberrantes à pression élevée.

En résumé : Voici quatre malades cholécystectomisés porteurs de drain de Kehr et chez lesquels nous avons observé les faits suivants :

— les quatre ou cinq courbes de pression résiduelle établies avant l'injection de méthyl-3-chromone sont plus ou moins élevées avec des différences appréciables entre elles. L'aire délimitée par la courbe la plus basse et par la courbe la plus haute est donc assez large.

On relève, dans un cas, une augmentation de la pression résiduelle et un brusque crochet ascendant de la courbe des pressions sous l'influence



Lithiase vésiculaire oddite cholecystectomie - Drain de Kehr - Etude des courbes de pression après une hyperpression provoquée - 3 courbes avant M3C - 3 courbes après M3C

d'un facteur émotif (évocation par la malade de crises douloureuses antérieures, annonce de la nécessité de faire une injection). La courbe ne s'abaissera que lorsque la crainte est dissipée.

Dans ces quatre observations, l'injection de méthyl-3-chromone a déterminé, de la 3e à la 20e minute, un abaissement des lignes de pressions résiduelles qui descendent plus vite et plus bas. L'aire de projection des courbes est plus étroite, abaissée et les agressions émotives ne perturbent plus leur allure générale.

Là encore, comme dans les expérimentations précédentes, nous avons trouvé l'influence de la méthyl-3-chromone proportionnelle au degré d'atteinte de la voie biliaire.

OBSERVATION XXII :

Histoire clinique :

Femme antérieurement cholécystectomisée, qui, depuis quelques mois présente un syndrome très douloureux de l'hypochondre droit.

— *Intervention :* Exploration des voies biliaires, drainage de Kehr. La radiomanométrie per-opératoire montre l'intégrité du cholédoque et du sphincter d'Oddi. Le caractère normal des voies biliaires est encore confirmé par la radiomanométrie post-opératoire. Le fait que les crises douloureuses avaient cessé à la veille de l'intervention, et le comportement particulier de cette malade, nous font admettre une participation psychopathique.

— *Expérimentation :* L'étude des courbes de pression après hyperpression provoquée, nous a donné dans ce cas les résultats suivants :

— Avant injection de méthyl-3-chromone sous une pression initiale de perfusion de 24 cm., on obtient les courbes suivantes (pression résiduelle 12,5 cm.) :

1re *courbe :* 24, 18,5, 16,5, 15,5, 15, 15, 14, 14, 14, 13,5, 13,5, 13,5; 13,5; 13, 13.

2e *courbe :* 24, 19,5, 17, 16, 15, 14,5, 14,5, 14, 14, 13,5, 13, 13, 13.

3e *courbe :* 24, 19, 16,5, 15,5, 15, 14,5, 13,5, 13,5, 13,5, 13, 13, 12,75.

4e *courbe :* 24, 19, 17, 15,5, 15,5, 15,5, 14, 14, 13,5, 13,5, 13,5, 13, 13.

— Après injection de méthyl-3-chromone on obtient les tracés suivants :

1re *courbe :* 24, 19,5, 17,5, 16,5, 15,5, 15, 14,5, 14, 14, 13,5, 13,5, 13, 13, 13, 13, 12,5, 12,5.

2e *oourbe :* 24, 18,5, 16, 15, 14,5, 14, 14, 13,5, 13, 13, 12,5, 12,5, 12, 12, 12, 11,5, 11,5, 11,5, 11,5, 11,5.

3e *courbe :* 24, 18, 16,5, 15,5, 15,5, 15,5, 15,5, 15,5, 15,5, 14,5, 14,5. 14,5, 14,5, 14,5, 14, 13,5, 13, 13, 12,5, 12,5, 12,5, 11,5.

4e *courbe :* 24, 22, 20, 18, 17, 16,5, 15,5, 15, 14,5, 14, 13, 13; 12,5, 12,5 12,5, 12,5, 12, 12, 12, 12, 12, 11,5.

5e *courbe :* 24, 20, 18, 17, 17, 16, 16, 15,5, 15,5, 14,5, 14,5, 14,5, 14,5, 13,5, 13,5, 13,5, 13,5, 13,5, 13,5, 13,5, 13,5, 13,5, 13.

Ces 5 courbes de pression ont été prises respectivement deux, cinq, dix, quinze, vingt minutes après l'injection de méthyl-3-chromone.

Chez cette malade la comparaison des lignes de tension avant et après méthyl-3-chromone montre qu'elles sont pratiquement superposables, donc il n'y a pas d'action notable du produit. Rappelons que cette malade présentait un fonctionnement normal des voies biliaires.

Lors de l'établissement de la 3e courbe de pression post N 3 C. on rappelle à la malade ses douleurs antérieures et cette courbe se relève. Quant aux courbes suivantes, elles sont aussi plus hautes : la malade se plaint alors de douleurs dans les lombes.

*
* *

COMMENTAIRES :

Ces expériences, bien que peu nombreuses, confirment, elles aussi, les résultats obtenus par nos autres méthodes d'expérimentation.

Sous l'influence de la méthyl-3-chromone :

— dans leur ensemble, les courbes de pression résiduelle sont plus basses ;

— leur gradient de chute augmente ;

— cette action hypotensive est proportionnelle au degré d'oddite ou d'hypertonie oddienne du sujet ; elle est nulle sur des voies biliaires normales.

E. ETUDE DE L'ACTION THERAPEUTIQUE DE LA METHYL-3-CHROMONE SUR LE SYNDROME DOULOUREUX DE LA COLIQUE HEPATIQUE.

Nous n'avons retenu pour cette étude que des malades observés en milieu hospitalier, dont les coliques hépatiques sont certaines, afin d'évaluer l'efficacité et la durée d'action du produit. La posologie est variable suivant les cas.

OBSERVATION XXIII :

Malade atteinte de lithiase vésiculaire. Le cholédoque est normal. Depuis dix jours, elle présente des coliques hépatiques quotidiennes de caractère post-prandial. Une injection intra-musculaire de 0,20 gr. du produit calme la malade au bout de huit minutes, mais la douleur reprend quatre heures après.

OBSERVATION XXIV :

Malade atteinte de lithiase vésiculaire, échec de l'injection de 20 cg. de méthyl-3-chromone.

OBSERVATION XXV :

Crises sub-intrantes de coliques hépatiques chez une femme présentant une lithiase vésiculaire. La veille, une injection intraveineuse de 50 cg. de théophylline ne donne pas d'amélioration mais entraîne un état nauséeux intense. Nous lui administrons 20 cg. de méthyl-3-chromone. Sédation rapide et complète de la douleur. Cette sédation se maintient les jours suivants par une injection quotidienne de 10 cg. du produit.

OBSERVATION XXVI :

Malade atteinte de lithiase vésiculaire qui présente des crises de coliques hépatiques post-prandiales quotidiennes. Les douleurs disparaissent par l'administration de 10 cg. du produit, pro die.

OBSERVATION XXVII :

Homme porteur d'une lithiase cholédocienne avec angiocolite surajoutée. Une injection intramusculaire de 20 cg. de méthyl-3-chromone calme la douleur du malade en 10 minutes. On continue les jours suivants à administrer 10 cg. du produit avant chacun des deux principaux repas. Il n'y a pas de répétition de crise jusqu'à la date de l'intervention.

OBSERVATION XXVIII :

Homme se plaignant de coliques hépatiques d'origine indéterminée. Sédation rapide de la douleur avec 20 cg. du produit.

OBSERVATION XXIX :

Malade présentant une papillite ictérigène primitive avec crises douloureuses et poussées angiocholitiques fréquentes depuis 1 mois. Les troubles rétrocèdent complètement par l'injection bi-quotidiennes de 10 cg. de méthyl-3-chromone et ne réapparaissent pas durant les 15 jours qui précèdent l'intervention.

OBSERVATION XXX :

Crises douloureuses quotidiennes disparaissant par injection intramusculaire deux fois par jour de 10 cg. de méthyl-3-chromone chez une femme antérieurement cholécystectomisée pour lithiase vésiculaire et oddite.

OBSERVATION XXXI :

Lithiase vésiculaire. Echec du traitement.

OBSERVATION XXXII :

Homme souffrant de coliques hépatiques d'origine indéterminée. Echec du traitement.

OBSERVATIONS XXXIII et XXXIV :

Dans ces deux cas, action nette de la méthyl-3-chromone, disparition totale des douleurs sans récidive dans les jours qui suivent.

OBSERVATION XXXV :

Homme de 57 ans, porteur d'une lithiase vésiculaire et cholédocienne avec angiocholite ictérigène. Traité pendant 3 semaines par :

— méthyl-3-chromone, une ampoule le matin à jeûn et une ampoule avant le repas du soir.

— tubages duodénaux bi-hebdomadaires.

Evacuation des calculs cholédociens, disparition de l'ictère et de l'angiocholite (contrôle par cholangiographie intraveineuse).

OBSERVATION XXXVI :

Femme de 67 ans, emphysémateuse. Cœur pulmonaire chronique. Enorme dilatation des artères pulmonaires. Dyspnée importante. Traitée par théophylline intramusculaire à la demande (2, 3 injections intramusculaires pro die et même davantage). Depuis quelques jours sont apparus des troubles dyspeptiques, une lourdeur de l'hypochondre droit, une douleur irradiant en bretelle à droite. Traitement : dycholium per os. Ce matin, brusquement crie, accuse des douleurs intolérables de l'hypochondre droit, irradiant dans l'épaule droite. Pâleur. Sueurs profuses. Hyperesthésie de la région hépatique, pas de contracture. Très légère défense. On administre 2 ampoules intramusculaires de méthy-3-chromone : la sédation apparaît au bout de 5 minutes, elle est complète à la 10e. En fin de matinée, réapparition d'une gêne douloureuse. On prescrit un traitement d'entretien : une ampoule matin et soir de méthyl-3-chromone. Disparition complète des troubles digestifs et de la douleur hépatique

Il est intéressant de noter dans cette observation que la crise a débuté alors que la malade est sous théophylline depuis plusieurs semaines, larga manu.

La symptomatologie présentée par cette malade semble bien en rapport avec une colique hépatique. Il nous paraît peu probable, en effet, qu'un foie cardiaque même important puisse donner un tableau aussi brutal. Les jours suivants, petit clocher fébrile, urines foncées.

COMMENTAIRES :

Nous avons traité ces quatorze malades par la méthyl-3-chromone, à la dose de 20 cg. intramusculaire lors de leur première crise. L'action sédative se manifeste environ 5 à 8 minutes après l'injection. Notons que dans deux cas, notre produit s'est montré actif, alors que la théophylline s'était révélée inefficace. Cette action calmante fut définitive dans huit cas, passagère au contraire dans un cas, les crises reprenant plus atténuées quatre heures après. Dans trois cas, la méthyl-3-chromone n'a pas agi.

Chez cinq malades, dont la crise de coliques hépatiques avait cédé à 20 cg. de méthyl-3-chromone, nous avons ensuite employé un traitement d'entretien à la dose de 10 cg. intramusculaire avant les deux principaux repas, ou même dans certains cas, une seule ampoule le matin à jeun. Ces cinq sujets soumis à un traitement d'entretien (2 lithiases vésiculaires, une lithiase cholédocienne, une papillite primitive et une papillite secondaire à une lithiase vésiculaire après cholécystectomie) ont constaté la disparition de leur crise douloureuse pendant toute la durée de la thérapeutique préconisée.

CHAPITRE IV

Etude Comparative de l'Atropine et de la Methyl-3-Chromone sur les voies biliaires normales et pathologiques de l'homme

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'évaluer comparativement l'action antispasmodique de la méthyl-3-chromone et de l'atropine sur les voies biliaires de l'homme dans les cas normaux et pathologiques.

Nous avons choisi l'atropine, parce que c'est un produit classique bien étudié, presque un étalon de spasmolyse.

Nous avons employé les mêmes techniques que précédemment avec les mêmes précautions. Deux observations à faire cependant :

— le facteur temps :

L'oddite, en général, régresse progressivement dans les jours qui suivent l'intervention.

D'autre part, compte tenu de la durée respective d'élimination de l'atropine et de la méthyl-3-chromone, nous admettrons un délai de 24 heures comme nécessaire et suffisant pour séparer chez une même malade, l'épreuve faite avec l'un, puis l'autre de ces produits.

— la méthode radiologique :

est qualitative ; elle ne permet pas une appréciation chiffrée. L'écoulement oddien est loin d'être régulier et continu et l'on ignore, lorsque l'on prend un cliché, si on le fait au moment de l'accélération de la perfusion, ou lors d'un ralentissement de celle-ci.

Aussi nous baserons-nous uniquement sur les graphiques chiffrés de l'expérience manométrique qui, seule, permet une étude comparée minutieuse :

— des débits de perfusion,

— des courbes de pression,

sous l'influence respective de l'atropine et de la méthyl-3-chromone.

*
* *

ETUDE COMPAREE DES DEBITS DE PERFUSION A PRESSION CONSTANTE

OBSERVATION IV :

Lithiase biliaire. Cholécystectomie. Ablation de calculs du bas-cholédoque. Oddite importante, drainage de Kehr.

— *Expérimentation :*

1 - *Utilisation de méthyl-3-chromone :* Sous une pression de perfusion de 13 cm, le débit en bulles/minute s'établit comme suit :

a - avant l'injection de méthyl-3-chromone : 3, 0, 0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 2, 2, 0, 0, 2, 1.

b - après méthyl-3-chromone : 16, 24, 15, 20, 30, 25, 5, 0, 1, 16, 25, 19, 34, 30, 21, 23, 25, 22, 21, 4, 3, 33, 24, 28.

2° - *Utilisation de l'atropine* (dose = 1/2 mg.) : Sous une pression de perfusion de 16 cm., on observe le débit suivant :

a - avant atropine : 14, 2, 6, 4, 2, 8, 3, 2, 8, 11, 8, 6, 13, 3, 68, 56, 13, 18, 5, 4.

b - après atropine : 20, 22, 30, 12, 6, 16, 7, 9, 12, 37, 30, 5, 3, 1, 6, 5, 2, 2, 6, 11, 3.

L'étude comparée de ces deux expériences montre que l'action de la méthyl-3-chromone sur le débit de perfusion est plus importante et plus durable. Nous avons expliqué en détail dans un chapitre précédent l'origine de la brusque accélération du débit que l'on observe un peu avant l'injection d'atropine (pseudo-injection chez une femme émotive).

OBSERVATION XVI :

Malade présentant une dyskinésie systique. Mise en place d'une sonde de Pezzer.

1° - *Expérimentation manométrique avec utilisation de méthyl-3-chromone :* Sous une pression de perfusion de 14 cm., on note les chiffres suivants du débit :

a - avant l'injection de de méthyl-3-chromone . 3, 2, 7, 19, 2, 7, 3, 2, 4, 4, 2, 2, 3, 1, 6, 2.

b - après l'injection de méthyl-3-chromone : 0, 2, 2, 2, 1, 8, 1, 2, 2, 2, 1, 2, 7, 4, 9, 6, 2, 3, 3, 32, 14, 6, 1.

2° - *Expérimentation avec utilisation d'atropine* (0,5 mg.) : Sous une pression de perfusion de 20 cm., on note les chiffres suivants :

a - avant l'injection d'atropine : 2, 0, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 2, 2, 0.

b - après l'injection d'atropine : 0, 0, 1, 1, 1, 2, 2, 16, 35, 50, 76, 53, 63, 60, 60, 64, 35, 57, 75, 52, 32, 30, 28, 34, 67, 56, 38, 32, 44, 44, 43, 35, 25, 39, 40.

L'étude de ces deux manométries met en évidence une action importante de l'atropine sur le débit de perfusion : augmentation franche qui débute 8 minutes après l'injection et qui persiste pour s'atténuer cependant légèrement vers la fin de l'expérience.

La méthyl-3-chromone, par contre, n'a pas eu d'action notable sur le débit de perfusion ; l'augmentation du débit que l'on observe aux minutes 21 et 22 est très certainement dû à un facteur parasite surajouté, autre que la méthyl-3-chromone.

COMMENTAIRES :

Voici donc deux malades chez lesquels on a réalisé une étude comparée des débits de perfusion à pression constante, sous l'influence de la méthyl-3-chromone et de l'atropine.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une oddite franche : la méthyl-3-chromone a eu une action plus marquée et plus prolongée que l'atropine.

Dans le second cas, dyskinésie cystique, modérée, seule l'atropine a agi. La méthyl-3-chromone s'est révélée inactive.

ETUDE COMPAREE DES COURBES DE PRESSION APRES UNE HYPERPRESSION PROVOQUEE. — ETUDE DES PRESSIONS RESIDUELLES APRES METHYL-3-CHROMONE ET APRES ATROPINE.

OBSERVATION VII :

Malade présentant une lithiase biliaire généralisée. Cholécystectomie. Ablation des calculs du cholédoque. Oddite importante. Drainage de Kehr.

1° - *Expérimentation avec utilisation de méthyl-3-chromone :* La pression initiale de perfusion est de 30 cm.

a - avant méthyl-3-chromone, on obtient les chiffres de pression suivants :

1re *courbe :* 30, 25, 22, 20, 20, 19,5, 19, 18,5, 18,5, 18,25, 18, 18, 18.

2e *courbe :* 30, 22, 20, 18,5, 17,5, 17, 17, 16,5, 16,5, 16,5, 16, 15,5, 15,5.

3e *courbe :* 30, 22, 19,5, 19, 17,5, 16,5, 16,5, 15,5, 15, 15, 14,5, 14, 14,5.

4e *courbe :* 30, 22, 20, 19,5, 18,5, 18,5, 18, 17,5, 17, 16,5, 16,5, 16, 16, 16, 16.

b - après injection de méthyl-3-chromone, on relève les chiffres suivants de pression :

1re *courbe :* 30, 21, 20, 17,5, 16, 15, 14,5, 14,5, 14,5, 14, 14.

2e *courbe :* 30, 23, 19, 17, 16,5, 15,5, 15, 15, 14,75, 14,75, 14,75, 14,75, puis 1 minute après 12,5.

3e *courbe :* 30, 22, 20, 18, 17, 16, 15,75, 15,5, 15,5, 15,5, 14,5, 14,5, 14,5, 12,5, 12.

4e *courbe :* 30, 19,5, 19,5, 15,5, 15, 15, 15, 15, 15, 14,75, 14,5, 14,5.

2° - *Expérimentation avec utilisation d'atropine* (0,5 mg.) : La perfusion est installée sous une pression de 30 cm.

a - avant l'injection :

1re *courbe :* 30, 23, 20, 18, 17, 16, 15,5, 15, 14,5, 14,5, 14,5.

2e *courbe :* 30, 23, 19, 17,5, 17,5, 17,5, 16, 14,5, 14,5, 14, 14, 13,5, 13,5.

3e *courbe :* 30, 23, 20, 16,5, 16, 16, 15,5, 15, 14,5.

b - après injection d'atropine :

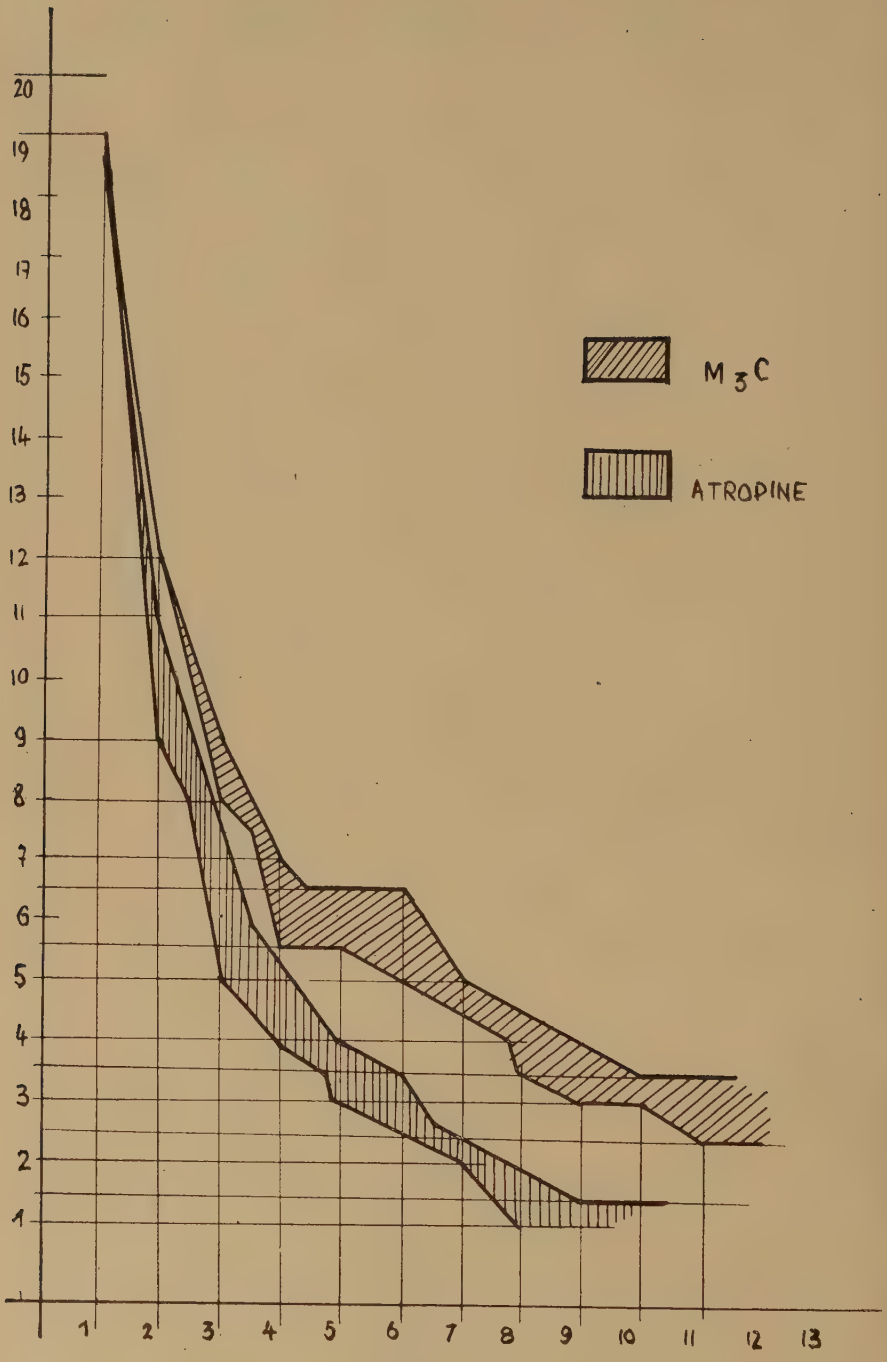
1re *courbe :* 30, 20, 18, 16, 14,5, 14, 13,5, 13, 12,5, 12,5, 12,5.

2e *courbe :* 30, 22, 16, 15, 14,5, 13,5, 13,5, 12,5, 12, 12, 11,5, 11,5, 11,5, 11, 10,5, 10,5, 10,5.

3e *courbe :* 30, 22, 18,5, 16, 14, 13,5, 13, 12, 12, 12, 12, 11,5, 11, 11, 11.

4e *courbe :* 30, 20, 18, 16,5, 15, 14,5, 13, 12.5, 12, 11, 11, 11, 11.

L'étude de ces différentes courbes de pression met en évidence l'action positive et de l'atropine et de la méthyl-3-chromone, mais il apparaît aussi que l'atropine a un effet supérieur à celui de la méthyl-3-chromone, — cette expérimentation a été faite 3 semaines après l'intervention alors que les troubles sphinctériens avaient déjà bien régressé.



OBSERVATION VII

Aires de projection des courbes de pressions résiduelles avant et après Atropine.

OBSERVATION XI :

Malade présentant une lithiase biliaire généralisée. Cholécystectomie. Ablation de calculs cholédociens. Drainage de Kehr. Oddite résiduelle décelée lors de la radiomanométrie post-opératoire.

1° - Expérimentation avec utilisation de méthyl-3-chromone.

Pression de perfusion de 35 cm.

a - avant l'injection :

1re *courbe* : 35, 22, 16, 11,5, 10, 9, 9, 8,5, 8,5, 8,5.
2e *courbe* : 35, 30, 27, 25,5, 24,5, 23,75, 23, 19, 16, 14, 12,5, 10,5, 10, 9,5, 9, 8,75, 8,25, 8, 7,5, 7,5, 7, 7.
3e *courbe* : 35, 24, 19, 13, 12,5, 11, 11, 9, 8,5, 8, 8.
4e *courbe* : 35, 20, 14, 11, 11, 10,5, 9, 8,5, 7,5, 7,5, 7, 6,75.

b - après injection :

1re *courbe* : 35, 23, 16, 14,5, 13,5, 13,75, 11,5, 10,5, 10,5, 10, 9,5, 9, 8, 7,5.
2e *courbe* : 35, 26, 18, 14, 10,5, 9, 9, 8, 8, 8
3e *courbe* : 35, 24, 16, 13,5, 11,5, 11,5, 9,5, 9,5, 9,5, 9.
4e *courbe* : 35, 22, 16, 11, 11, 9,5, 8,5, 8,5, 8.

2° - *Expérimentation avec utilisation d'atropine.*

5e *courbe* : 35, 22, 19, 14, 11, 11, 9, 8,5.
6e *courbe* : 35, 21, 12, 9,5, 8,5, 8,5, 8,5.
7e *courbe* : 35, 23, 15, 12, 11, 8,5, 8, 8.
8e *courbe* : 35, 18, 13, 9,5, 8,5, 7,5, 7, 6,5, 6,5.

a - avant injection :

1re *courbe* : 35, 20, 13, 11,5, 9,5, 8, 8, 7, 7.
2e *courbe* : 35, 22, 19, 14,5, 15, 12, 11, 9,5, 8,5, 8, 6, 5,5, 5.
3e *courbe* : 35, 21, 11, 9,5, 7, 6, 7.
4e *courbe* : 35, 31, 17, 14, 13, 8,5, 7, 6, 5.

b - après l'injection :

1re *courbe* : 35, 20, 13, 9,5, 7,5, 6,5, 5,5.
2e *courbe* : 35, 23, 15, 11,5, 8,5, 7, 6,5, 6,5.
3e *courbe* : 35, 26, 16, 11, 8,5, 7,5, 6,5.
4e *courbe* : 35, 26, 14,5, 9, 8,5, 6,5, 6, 5,5.
5e *courbe* : 35, 18, 11, 10,5, 8, 6,5, 6,5.
6e *courbe* : 35, 20, 11, 8,5, 7, 6, 5,5, 5,5.
7e *courbe* : 35, 24, 18,5, 16,5, 16,5, 13,5, 12, 11,5, 11, 10,5, 10,5.
8e *courbe* : 35, 25, 13, 9, 5,5, 4,5.

De cette observation, il ressort que l'atropine et la méthyl-3-chromone ont agi toutes deux. Mais, sous méthyl-3-chromone, le déplacement des courbes tensionnelles vers le bas est très modeste ; sous atropine, au contraire, action rapide et franche : les courbes de tension rassemblées en une aire étroite atteignent plus vite un niveau plus bas.

COMMENTAIRES :

Malgré le petit nombre de cas envisagés, il appert que :

— chez les sujets dont les voies biliaires sont normales, l'atropine à la dose de 0,5 mg. est active, alors que la méthyl-3-chromone à la dose de 20 cg. est inactive ;

— en cas d'oddite ou d'hypertonie oddienne, l'efficacité de la méthyl-3-chromone rejoint celle de l'atropine. Il est intéressant, toutefois, de noter que l'action de la méthyl-3-chromone est proportionnelle à l'intensité et à l'ancienneté de la lésion des voies biliaires, ce qui permet de penser qu'au cours de la colique hépatique, la méthyl-3-chromone agira efficacement.

CHAPITRE IV

Etude de la tolérance de la Méthyl-3-Chromone

I. ETUDE EXPERIMENTALE DE LA TOXICITE DE LA METHYL-3-CHROMONE. — RECHERCHE DE LA LIMITE DE TOLERANCE SUR L'ANIMAL.

Nous avons observé que la dose de 0,66 g/kg per os était mortelle chez le rat albinos de 150 g. La dose de 0,33 g/kg était déjà toxique. Sa répétition amenait une chute continue et marquée du poids corporel.

Ultérieurement, dans le but de rechercher la dose limite tolérée chez le rat, nous avons procéré à plusieurs séries d'essais.

1° Administration unique :

— 100 mg/kg : l'administration de 100 mg/kg par tubage gastrique à un lot de 5 rats, en une seule fois, n'a pratiquement aucun effet sur le comportement général des animaux en expérience. L'état général ne semble pas affecté et la courbe de poids ne subit pratiquement pas de modification.

— 200 mg/kg : A cette dose, la méthyl-3-chromone est déjà très active sur le rat. Elle de traduit immédiatement par un « endormissement » rapide. Les animaux sont complètement relâchés, aplatis, pour une période variable (voir Observation du 18-11-53). D'autre part, la courbe pondérale subit une forte chute dans les 24 heures qui suivent, mais elle ne tarde pas à remonter pour reprendre le même rythme qu'auparavant. Les animaux semblent alors ne pas se ressentir apparemment de l'administration de méthyl-3-chromone.

2° Administrations quotidiennes :

— 100 mg/kg : Nous avons procédé alors à une administration quotidienne, par tubage gastrique, de 10 mg/kg de méthyl-3-chromone.

Deux groupes de cinq, puis de trois administrations, séparées par un repos de quelques jours, ont été effectuées. L'effet dépresseur sur la courbe pondérale est faible et transitoire, ainsi que le graphique le montre bien (courbe N° 1).

200 mg/kg : L'administration répétée de cette dose provoque un arrêt très net de la croissance (courbe N° 2).

Il faut noter d'ailleurs que la première administration semble « surprendre » beaucoup plus fortement l'organisme que les suivantes. Dès l'arrêt du traitement, le poids remonte. Mais les animaux restent mous, quoiqu'assez irritables.

En tout cas, cette dose est sans conteste plus nocive que l'autre, car l'écart pondéral moyen entre les deux groupes d'animaux en fin d'expérience avoisine 20 g., qui serait même porté a 30 gr. si on ajoutait l'écart inverse qui existait entre eux au commencement de la présente étude.

3° Examens anatomopathologiques macroscopiques :

En fin d'expérience, deux animaux par lot ont été sacrifiés pour examen anatomopathologique et prélèvements histologiques. Ni sur le lot à 100 mg, ni sur celui à 200 mg, nous n'avons remarqué de lésions macroscopiques spécifiques. Peut-être le foie et le rein des animaux à 200 mg étaient-ils un peu congestionnés ; c'est à peu près tout ce que nous avons pu noter de particulier.

CONCLUSIONS :

D'après ces essais, il semble bien que 100 mg/kg soit la dose orale maximum tolérée sans perturbations notables chez le rat albinos de 100 à 150 g.

C'est à cette dose qu'il y aurait lieu de tester à l'avenir les fabrications de m3c. Elle représente environ 10 fois la DTH (dose thérapeutique humaine) d'après les chiffres fournis par les Laboratoires Guy Hue.

II. ETUDE CLINIQUE DE LA TOLERANCE DE LA METHYL-3-CHROMONE CHEZ L'HOMME.

Cette tolérance est parfaite. Nous n'avons jamais observé d'incidents, en particulier pas de douleurs lors de l'injection, pas d'effet nauséeux

La tolérance nous a même paru meilleure que celle de l'atropine ou secondaire. pas de réactions vaso-motrice, pas de sécheresse de la bouche. des dérivés de la théophylline.

Le produit est huileux, et sa viscosité oblige à employer des aiguilles de 10 dixièmes de millimètre pour l'injection : c'est là son seul inconvénient.

Conclusions

L'action de la méthyl-3-chromone sur les voies biliaires normales et pathologiques de l'homme a été étudiée par différentes techniques.

1° - Etude radiologique de l'influence de la méthyl-3-chromone sur l'évacuation duodénale.

2° - Etude radiologique de l'action de la méthyl-3-chromone sur le reflux spontané de bile dans le canal de Wirsung.

3° - Etude du débit de perfusion à pression constante dans les voies biliaires avant et après injection de méthyl-3-chromone.

4° - Etude des courbes de pression dans les voies biliaires après une hyperpression provoquée avant et après méthyl-3-chromone.

5° - Etude clinique de l'action de la méthyl-3-chromone sur les douleurs biliaires.

6° - Etude de la tolérance du produit.

Ces différentes méthodes nous ont donné des résultats parfaitement concordants :

1° - La méthyl-3-chromone a une action modeste ou nulle sur le tonus des voies biliaires normales.

2° - Lorsqu'il existe un trouble fonctionnel ou organico-fonctionnel des sphincters biliaires, la méthyl-3-chromone est hypotonisante et antispasmodique, et cette action est d'autant plus nette que les troubles sont plus importants.

3° - De la comparaison des résultats radiologiques et manométriques, il ressort que cette action porte essentiellement sinon exclusivement sur le tonus des sphincters.

4° - Le drainage de Kehr et la double intubation vésiculaire et cholédocienne permettent de dissocier l'action oddienne de l'action cystique du produit. La méthyl-3-chromone agit également au niveau de ces deux territoires.

5° - La méthyl-3-chromone présente une action sur le reflux de bile dans le canal de Wirsung.

6° - La méthyl-3-chromone a une action sédative sur les coliques hépatiques. Cette action est fréquente, mais non constante (9 cas sur les 12 que nous traités).

7° - Enfin la tolérance du produit aux doses utilisées est parfaite tant par l'indolence de l'injection que par l'absence de réactions secondaires.

LU ET APPROUVÉ :
Le Président de Thèse :
Signé : MOIROUD.

VU ET APPROUVÉ :
Le Doyen :
Signé : G. MORIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Aix, Février 1956

Le Recteur de l'Académie :

Signé : J. BLACHE.

Bibliographie

1. BERGH G.-S., Surgery *11,* 299 (1942).
2. CAROLI, *Semaine des Hôpitaux,* Novembre 1946.
3. DEBOUVRY, Thèse Paris, 1941.
4. MALLET Guy, Exploration des voies biliaires.

FROMENT R., GONIN A., GALLARVARDIN L., CAHEN P., PERRIN A. et HAYOTTE A. — Formes anatomiques et cliniques des oblitérations coronariennes. Leurs conditions actuelles de traitement. Congrès français de Médecine, Alger 1955. Masson et Cie, éditeurs, Paris 1955, p. 227.

GREINER Th. et Coll. — A method for the evaluation of the effects of the drugs on cardiac pain in patients with angina of effort. A study of khellin (visammin). *Amer. J. of Med. :* 1950, *9,* 143.

MENTZER C. et MEUNIER P. — Méthodes de synthèse des chromones substituées en 3. *Bul. Soc. Chim. :* 1944, *11,* 302.

MONTORSI W., SALVANESCHI S. et COLOMBO G. — Sur l'activité de certaines substances du groupe de la khelline sur la motilité urétérale *"in vitro". Presse Médicale* 1955, *36,* 81-83.

MOUQUIN, MACREZ Cl. et HATT P.-Y. — Traitement de l'angine de poitrine d'origine coronarienne et de l'infarctus du myocarde. G. Doin et Cie, éditeurs, Paris, 1955, p. 48.

PERRAULT M. et CLAVEL B. — Actualités des chromones. *La Semaine des Hôpitaux,* 1955, *31,* 1443-1444.

SARLES H., BADETTI J. et SARLES J.-C. — Etude de la méthyl-3-chromone sur les voies biliaires de l'homme normal et pathologique. - Pathologie et Biologie : 1956 - *III* - 173-178. *Annales de la Recherche Médicale, 2,* 113-118.

SCHILLIRO R. — La méthyl-3-chromone dans la lithiase urétérale et les gravelles. Société d'Urologie du Sud-Est. Marseille : 5 Juin 1955.

SCHMUTZ J., LAUENER H., HIRT R. et SANZ M. — Chromon-derivate : UV-absorptions-sepktren, coronardilatatorische Wirkung. *Helv. Chim. Acta,* 1951, *34,* 767.

SOULIE P., CHICHE P., CARLOTTI J. et BAILLET J. — Essai d'utilisation de la méthyl-3-chromone comme traitement de fond de l'angine de poitrine. *Presse Médicale,* 1954, *62,* n° 40, 847-849.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.